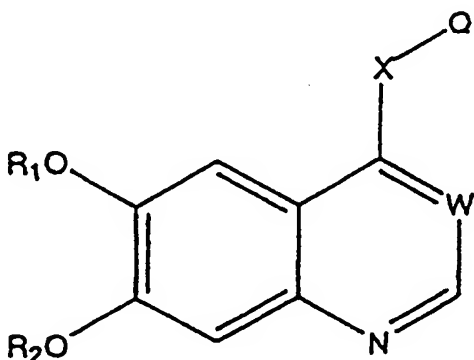
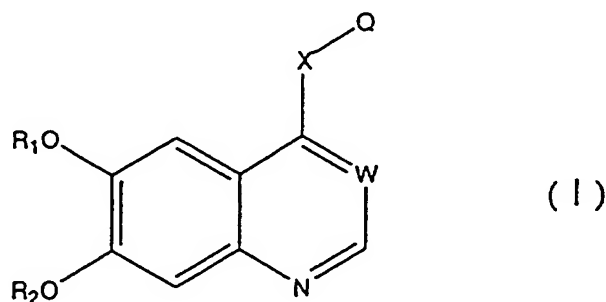




<p>(51) 国際特許分類6 C07D 215/20, 215/22, 215/36, 239/74, 239/88, 239/93, 401/12, 405/12, 409/12, 491/056, A61K 31/47, 31/505</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO97/17329</p> <p>(43) 国際公開日 1997年5月15日(15.05.97)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP96/03229</p> <p>(22) 国際出願日 1996年11月5日(05.11.96)</p> <p>(30) 優先権データ</p> <p>特願平7/313555 1995年11月7日(07.11.95) JP</p> <p>特願平8/62121 1996年2月23日(23.02.96) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 麒麟麦酒株式会社(KIRIN BEER KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒104 東京都中央区新川二丁目10番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者：および</p> <p>(75) 発明者／出願人 (米国についてののみ)</p> <p>久保和生(KUBO, Kazuo)[JP/JP] 大山伸一(OHYAMA, Shinichi)[JP/JP] 清水寿通(SHIMIZU, Toshiyuki)[JP/JP] 西島羽剛(NISHITOBA, Tsuyoshi)[JP/JP] 加藤慎一郎(KATO, Shinichiro)[JP/JP] 室岡秀子(MUROOKA, Hideko)[JP/JP] 小林好子(KOBAYASHI, Yoshiko)[JP/JP] 〒370-12 群馬県高崎市宮原町3番地 麒麟麦酒株式会社 医薬探索研究所内 Gunma, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 弁理士 佐藤一雄, 外(SATO, Kazuo et al.) 〒100 東京都千代田区丸の内三丁目2番3号 富士ビル323号 協和特許法律事務所 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO特許 (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title: QUINOLINE DERIVATIVES AND QUINAZOLINE DERIVATIVES INHIBITING AUTOPHOSPHORYLATION OF GROWTH FACTOR RECEPTOR ORIGINATING IN PLATELET AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME</p> <p>(54) 発明の名称 血小板由来成長因子受容体自己リン酸化を阻害するキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体およびそれらを含む薬学的組成物</p> <div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>Novel quinoline derivatives and quinazoline derivatives represented by general formula (I) which have an inhibitory effect on the autophosphorylation of growth factor receptors originating in platelets and pharmaceutically acceptable salts thereof; pharmaceutical compositions containing these compounds; and a method for treating diseases relating to the abnormal proliferation of cells such as the proliferation of tumors, wherein R₁ and R₂ represent each H or C₁₋₄ alkyl, or R₁ and R₂ together form C_{1,3} alkylene; X represents O, S or CH₂; W represents CH or N; and Q represents substituted aryl or substituted heteroaryl.</p>		

(57) 要約

本発明は、下式 (I) :



[式中、 R_1 、 R_2 は個別にHまたは $C_1 - C_4$ アルキルであるか、あるいは R_1 と R_2 は一緒になって $C_1 - C_3$ のアルキレンを形成するものであり、XはO、Sまたは CH_2 であり、WはCHまたはNであり、Qは置換されたアリール基または置換されたヘテロアリール基である]で表わされる血小板由来成長因子受容体自己リン酸化の阻害作用を有する新規キノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体、およびそれらの薬学的に許容できる塩、並びにこれら化合物を含有する薬学的組成物、および腫瘍の増殖などの細胞の異常増殖にかかわる疾病の治療方法に関するものである。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL アルバニア
AM アルメニア
AT オーストラリア
AU オーストラリア
AZ アゼルバイジャン
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
BY ベラルーシ
CA カナダ
CF 中央アフリカ共和国
CG コンゴ
CH スイス
CI コート・ジボアール
CM カメルーン
CN 中国
CZ チェコ共和国
DE ドイツ
DK デンマーク

EE エストニア
ES スペイン
FI フィンランド
FR フランス
GA ガボーン
GB イギリス
GE グルジア
GH ガーナ
GN ギニア
HU ハンガリー
IE アイルランド
IS アイスランド
IT イタリア
JP 日本
KE ケニア
KG キルギスタン
KP 朝鮮民主主義人民共和国
KR 大韓民国
KZ カザフスタン
LI リヒテンシュタイン
LK スリランカ

LR リベリア
LS レソト
LT リトアニア
LV ラトヴィア
MC モナコ
MD モルドバ
MG マダガスカル
MK マケドニア共和国
ML マリ共和国
MN モンゴル
MR モリタニア
MW モザンビーク
MX メキシコ
NE ニジェール
NL オランダ
NO ノルウェー
NZ ニュージーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア

RU ロシア連邦
SD スーダン
SE スウェーデン
SG シンガポール
SI スロベニア
SK スロバキア共和国
SN セネガル
SZ スワジランド
TD チャド
TG トーゴ
TJ タジキスタン
TM トルクメニスタン
TR トルコ
TT トリニダード・トバゴ
UA ウクライナ
UG ウガンダ
US 米国
UZ ウズベキスタン共和国
VN ヴェトナム
YU ユーゴスラビア

明 細 書

血小板由来成長因子受容体自己リン酸化を阻害するキノリン誘導体
ならびにキナゾリン誘導体およびそれらを含む薬学的組成物

技 術 分 野

本発明は、異常な細胞増殖に対する阻害作用を有する新規なキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体、およびそれらの薬学的に許容できる塩に関する。さらに詳細には、本発明は、血小板由来成長因子受容体自己リン酸化阻害作用を有するキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体、およびそれらの薬学的に許容できる塩に関する。

背 景 技 術

細胞の増殖においては、インスリン、上皮細胞成長因子あるいは血小板由来成長因子(platelet-derived growth factor, 以下PDGFと略す)などの成長因子が重要な役割を果たしており、中でもPDGFは強力な細胞増殖因子として細胞の増殖・分化調節に関わっていることが知られている(Cell, 46, 155(1986))。しかしながら、白血病、癌、乾癬、糸球体腎炎、臓器線維症、アテローム性動脈硬化症、経皮的冠動脈形成術やバイパス形成術後の再狭窄、関節リウマチなどの疾患や病態においては、病態部位におけるPDGFやPDGF受容体の異常産生が生じており、これらの疾患においては病態箇所での細胞の異常増殖状態が観察される。即ちこれはPDGFやPDGF受容体の過剰産生に伴う細胞増殖シグナルの過剰状態であり、これらの病態を改善するためには細胞増殖シグナルの伝達を抑制する必要がある。

一つの試みとして、抗PDGF抗体の投与により病態における細胞の異常増殖を抑制した例が報告されている(J. Exp. Med., 175, 1413(1992))が、抗PDGF抗体がタン

パク質分子であるため、治療薬として用いるには生体内での安定性や投与方法等に問題がある。

一方、細胞においてはPDGFがPDGF受容体に結合することによりこの受容体に存在するチロシンキナーゼが活性化することが知られている。この受容体チロシンキナーゼは受容体自体の自己リン酸化を介する細胞内のシグナル伝達に関与しており細胞増殖に重要な役割を果たしている。病態時にはこの細胞内シグナル伝達が過剰状態に陥っていると考えられる。従って、PDGFによる細胞増殖シグナル伝達を抑制するもう一つの試みとして、PDGF受容体自己リン酸化の阻害が考えられる。

低分子化合物であるPDGF受容体自己リン酸化阻害剤を用いて細胞増殖を制御した例は文献に示されている(Cancer Research, 54, 6106(1994)、Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 92, 2558(1995))。以上のことから、PDGF受容体自己リン酸化阻害剤が白血病、癌、乾癬、糸球体腎炎、臓器線維症、アテローム性動脈硬化症、経皮的冠動脈形成術やバイパス形成術後の再狭窄、関節リウマチなどの多くの疾患に有用であると考えられる。

従来公知のPDGF受容体自己リン酸化阻害剤としては、例えば、3-アリアルキノリン類として、J. Med. Chem., 37, 2627(1994), J. Med. Chem., 37, 2129(1994)、および特表平6-507643号公報、3-アリアルキノキサリン類として、Cancer Research, 54, 6106(1994) および4-ピリジル-2-アリアルピリミジン類として、Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 92, 2558(1995) が知られている。

しかしながら、アリアル基またはヘテロアリアル基と、キノリン骨格またはキナゾリン骨格の4位とが1個の酸素原子、硫黄原子または炭素原子を介して結合した構造を有し、かつPDGF受容体自己リン酸化の阻害作用を有する化合物は、本発明者らの知る限りにおいて、これまで全く知られていない。

また、従来公知のキノリン誘導体としては、特公平1-246263号公報に

記載されている {4-[(7-クロロ-4-キノリニル)オキシ]フェニル} (4-フルオロフェニル)メタノンが知られている。この公知化合物は、殺真菌剤として用いられるものであり、PDGF受容体自己リン酸化阻害作用に関する報告はない。

また、4-アリールキノリンに関するものとして、J. Med. Chem., 14, 1060(1971), Acta Chim. Hung., 112, 241(1983)、特公昭63-51375号公報、ドイツ特許第3101544号、特公平1-246263号公報、米国特許3936461号が知られている。これら公知化合物は、各々血圧降下剤またはその製造中間体、有害生物防除剤、植物成長調整剤、殺真菌剤またはアンギナ治療薬として報告されており、PDGF受容体自己リン酸化阻害作用に関する報告はない。

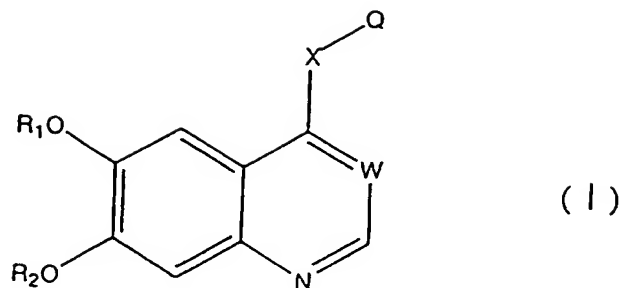
よって、PDGF受容体自己リン酸化の阻害作用を有する新規化合物を開発し得たならば、産業上益することは多大であろう。

本発明は、PDGF受容体自己リン酸化の阻害作用を有する新規化合物を提供することを主たる目的とする。

発 明 の 開 示

本発明者らは、上記の目的を達成するために鋭意研究を重ねた結果、アリール基またはヘテロアリール基と、キノリン骨格またはキナゾリン骨格の4位とが1個の酸素原子、硫黄原子または炭素原子を介して結合した構造を有する化合物が、その目的に適ったものであることを見出し、この知見に基づいて本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、次式(I)で表わされるキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体およびそれらの薬学的に許容できる塩を提供するものである。

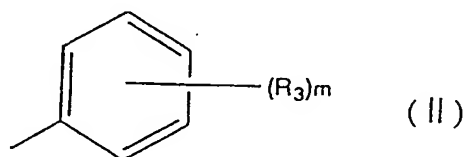


(式中、 R_1 および R_2 は個別に H、 $C_1 - C_5$ アルキルであるか、あるいは R_1 と R_2 は一緒になって $C_1 - C_3$ のアルキレンを形成するものであり、W は CH または N であり、

1 W が CH の場合、

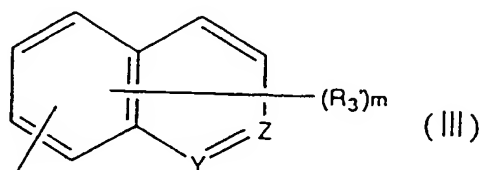
(a) X は O または S であり、Q は、

式 (II) :



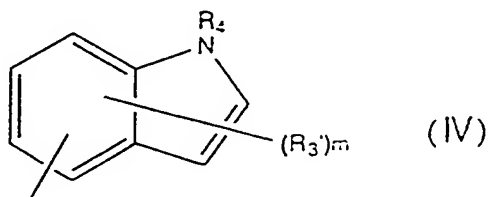
[式中、m は 1、2 または 3 であり、 R_3 は個別に CN、OH、ハロゲン、 $C_1 - C_5$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシまたは $C_2 - C_4$ アシルである] で示されるフェニル基であるか、

式 (III) :



[式中、 m は既述の定義と同義であり、 R_3' は個別にOH、 C_1-C_5 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシであり、 Y 、 Z は同時にまたは個別にNまたはCHである]で示される基であるか、

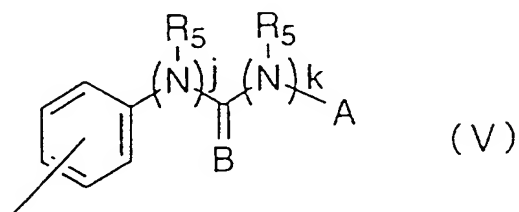
式 (IV) :



[式中、 m および R_3' は既述の定義と同義であり、 R_4 はH、 C_1-C_5 アルキルまたは C_2-C_4 アシルである]で示される基であり、

(b) X はO、Sまたは CH_2 であり、 Q は、

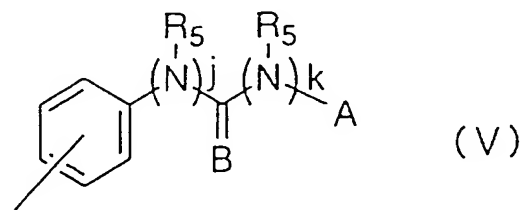
式 (V) :



[式中、 j および k は個別に0または1であり、 R_5 は個別にHまたは C_1-C_4 アルキルであり、 A は C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_5 アルケニル、環状(C_3-C_{10})アルキル、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、フェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ベンゾイル、置換ベンゾイルまたは C_2-C_4 アシルであるか、1個または2個の窒素原子を有し、かつ、場合により窒素、酸素および硫黄から選択されるもう1個のヘテロ原子を有していてもよい5-または6-

員の単環式のヘテロアリアル基あるいは9-または10-員の双環式のヘテロアリアル基であり、Aで表わされるこれらのアルキル基、アリアル基またはヘテロアリアル基は、CN、NO₂、OH、NH₂、ハロゲン、C₁-C₅アルキル、環状(C₃-C₁₀)アルキル、C₁-C₄アルコキシ、C₁-C₄アルコシカルボニル、C₁-C₅アシル、C₁-C₅アシロキシ、C₁-C₃アルキレンジオキシ、C₁-C₄アルキルアミノ、ジ- (C₁-C₄アルキル) アミノ、CO₂H、CONH₂、N- (C₁-C₄アルキル) アミド、N, N-ジ- (C₁-C₄アルキル) アミド、C₂-C₄アルキルアミド、トリフルオロメチル、C₁-C₄アルキルチオ、フェニル、置換フェニル、フェノキシ、置換フェノキシ、フェニルチオ、置換フェニルチオ、フェニル (C₁-C₄アルキル)、置換フェニル (C₁-C₄アルキル)、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、モルホリニル、キノリル、キナゾリニル、ベンゾイル、置換ベンゾイルまたはC₂-C₄アシルから選択される1~5個の置換基を有していてもよく、Bは、O、S、NH、NCN、NR₆またはNOR₆ (ここで、R₆はC₁-C₅アルキルである) である] であり、

2. WがNの場合、XはO、SまたはCH₂であり、Qは、
式 (V) :



[式中、j、k、R₅、AおよびBはいずれも既述の定義と同義である] である。}。

発明を実施するための最良の形態

I. 本発明の化合物

本発明の化合物は前記式 (I) で表わされるものであり、式中の R_1 、 R_2 、 W 、 X 、 Q 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 Y 、 Z 、 A 、 B 、 m 、 j および k は前記において定義した通りである。

本明細書における下記の置換基は、具体例で示すと次のとおりである。

ハロゲン：クロロ、ブロモ、フルオロ、ヨード；

$C_1 - C_5$ アルキル：メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 s -ブチル、 t -ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、 t -ペンチル；

環状 ($C_3 - C_{10}$) アルキル：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、アダマンチル；

$C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル：メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、 s -ブトキシカルボニル、 t -ブトキシカルボニル；

$C_1 - C_3$ アルキレンジオキシ：メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、プロピレンジオキシ；

$C_1 - C_4$ アルコキシ：メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、 s -ブトキシ、 t -ブトキシ；

$C_2 - C_4$ アシル：アセチル、プロピオニル、ブチリル；

$C_1 - C_4$ アルキルアミノ：メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、 s -ブチルアミノ、 t -ブチルアミノ；

ジ- ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノ：ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ；

C_2-C_4 アルキルアミド：アセトアミド、プロピオンアミド、ブチラミド；

C_1-C_4 アルキルチオ：メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、s-ブチルチオ、t-ブチルチオ；

置換フェニル：CN、 NO_2 、OH、 NH_2 、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、環状 (C_3-C_{10}) アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルコシカルボニル、 C_1-C_3 アルキレンジオキシ、 C_1-C_4 アルキルアミノ、ジ- (C_1-C_4 アルキル) アミノ、 C_2-C_4 アルキルアミド、トリフルオロメチル、 C_1-C_4 アルキルチオ、フェニル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニル (C_1-C_4 アルキル)、ベンゾイルまたは C_2-C_4 アシルの中から選ばれる3個までの基によって置換されているフェニル基；

置換フェノキシ：CN、 NO_2 、OH、 NH_2 、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、環状 (C_3-C_{10}) アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルコシカルボニル、 C_1-C_3 アルキレンジオキシ、 C_1-C_4 アルキルアミノ、ジ- (C_1-C_4 アルキル) アミノ、 C_2-C_4 アルキルアミド、トリフルオロメチル、 C_1-C_4 アルキルチオ、フェニル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニル (C_1-C_4 アルキル)、ベンゾイルまたは C_2-C_4 アシルの中から選ばれる3個までの基によって置換されているフェノキシ基；

置換フェニルチオ：CN、 NO_2 、OH、 NH_2 、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、環状 (C_3-C_{10}) アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルコシカルボニル、 C_1-C_3 アルキレンジオキシ、 C_1-C_4 アルキルアミノ、ジ- (C_1-C_4 アルキル) アミノ、 C_2-C_4 アルキルアミド、トリフルオロメチル、 C_1-C_4 アルキルチオ、フェニル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニル (C_1-C_4 アルキル)、ベンゾイルまたは C_2-C_4 アシルの中から選ばれる3個までの基によって置換されているフェニルチオ基；

置換ベンゾイル：CN、 NO_2 、OH、 NH_2 、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキ

ル、環状 ($C_3 - C_{10}$) アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_3$ アルキレンジオキシ、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、ジ- ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノ、 $C_2 - C_4$ アルキルアミド、トリフルオロメチル、 $C_1 - C_4$ アルキルチオ、フェニル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニル ($C_1 - C_4$ アルキル)、ベンゾイルまたは $C_2 - C_4$ アシルの中から選ばれる3個までの基によって置換されているベンゾイル基。

式 (I) で表わされる化合物は、それらの酸付加塩および塩基付加塩が有り得る。本発明の化合物は、これらの付加塩をも包含するものである。なお、これらの付加塩を含み、本発明の化合物は水和物となってもよい。

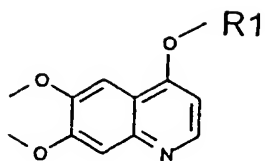
酸付加塩としては塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸、硝酸などの無機酸との塩、またはマレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、クエン酸、酢酸、乳酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸との塩が挙げられる。

また、塩基付加塩としては、例えばアルカル金属化合物 (例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど) との塩、アルカリ土類金属化合物 (例えば水酸化カルシウム、水酸化マグネシウムなど) との塩、アンモニウム塩、有機塩基 (例えばトリエチルアミン、エタノールアミンなど) との塩などを挙げることができる。

なお、これらの付加塩を医薬として使用する場合には、酸および塩基は薬学上許容されるものでなければならないことは言うまでもない。

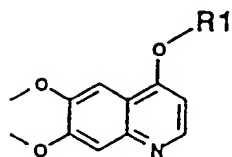
本発明の式 (I) の化合物の代表例を第1表に示す。なお、これらは好ましい化合物群の具体例である。

第1表



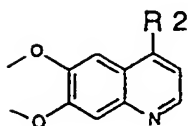
化合物番号	R1	化合物番号	R1
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7		14	

第1表 (つづき)



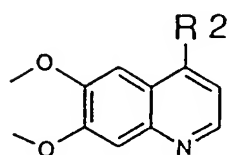
化合物番号	R1	化合物番号	R1
15		22	
16		23	
17		24	
18		25	
19		26	
20		27	
21		28	

第1表 (つづき)



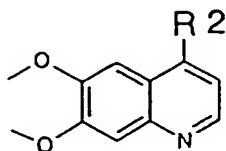
化合物番号	R ²	化合物番号	R ²
29	<p>Chemical structure of R² for compound 29: 4-(4-methoxyphenyl)-2-(trifluoromethyl)phenyl ketone.</p>	36	<p>Chemical structure of R² for compound 36: 4-(4-methoxyphenyl)-2-(thiophen-2-yl)phenyl ketone.</p>
30	<p>Chemical structure of R² for compound 30: 4-(4-methoxyphenyl)-2-(4-methylphenyl)phenyl ketone.</p>	37	<p>Chemical structure of R² for compound 37: 4-(4-methoxyphenyl)-2-(4-chlorophenyl)phenyl ketone.</p>
31	<p>Chemical structure of R² for compound 31: 4-(4-methoxyphenyl)-2-(4-chlorophenyl)phenyl ketone.</p>	38	<p>Chemical structure of R² for compound 38: 4-(4-methoxyphenyl)-2-(4-fluorophenyl)phenyl ketone.</p>
32	<p>Chemical structure of R² for compound 32: 4-(4-methoxyphenyl)-2-(4-tert-butylphenyl)phenyl ketone.</p>	39	<p>Chemical structure of R² for compound 39: 4-(4-methoxyphenyl)-2-phenyl ketone.</p>
33	<p>Chemical structure of R² for compound 33: 4-(4-methoxyphenyl)-2-(4-phenylphenyl)phenyl ketone.</p>	40	<p>Chemical structure of R² for compound 40: 4-(4-methoxyphenyl)-2-(4-propylphenyl)phenyl ketone.</p>
34	<p>Chemical structure of R² for compound 34: 4-(4-methoxyphenyl)-2-(naphthalen-1-yl)phenyl ketone.</p>	41	<p>Chemical structure of R² for compound 41: 4-(4-methoxyphenyl)-2-(3-chlorophenyl)phenyl ketone.</p>
35	<p>Chemical structure of R² for compound 35: 4-(4-methoxyphenyl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)phenyl ketone.</p>	42	<p>Chemical structure of R² for compound 42: 4-(4-methoxyphenyl)-2-(2,6-dihydroxy-4-methylphenyl)phenyl ketone.</p>

第1表 (つづき)



化合物番号	R ²	化合物番号	R ²
155		159	
156		160	
157		161	
158		162	

第1表 (つづき)



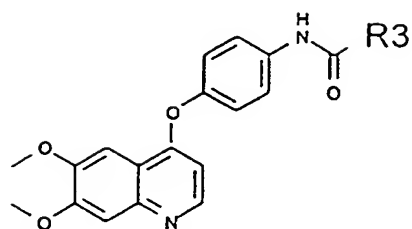
化合物番号	R ²	化合物番号	R ²
176		182	
177		183	
178		184	
179		185	
180		186	
181		187	

第1表 (つづき)



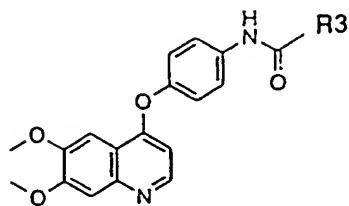
化合物番号	R2	化合物番号	R2
284	<p>Chemical structure of R₂ for compound 284: 4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-1,2-diphenylethane-1-one.</p>	288	<p>Chemical structure of R₂ for compound 288: 4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-1,2-diphenylethane-1-one with a morpholine group.</p>
285	<p>Chemical structure of R₂ for compound 285: 4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-1,2-diphenylethane-1-one with an iodine substituent.</p>	289	<p>Chemical structure of R₂ for compound 289: 4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-1,2-diphenylethane-1-one with a pyrrolidine group.</p>
286	<p>Chemical structure of R₂ for compound 286: 4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-1,2-diphenylethane-1-one with a bromine substituent.</p>	290	<p>Chemical structure of R₂ for compound 290: 4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-1,2-diphenylethane-1-one with a piperidine group.</p>
287	<p>Chemical structure of R₂ for compound 287: 4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-1,2-diphenylethane-1-one with a 1-methylpiperazine group.</p>		

第1表 (つづき)



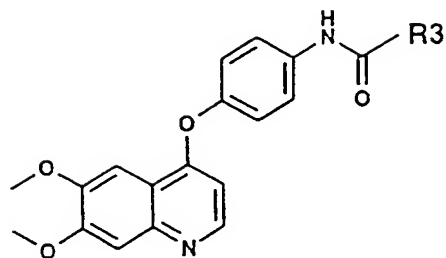
化合物番号	R3	化合物番号	R3
43		52	
44		53	
45		54	
46		55	
47		56	
48		57	
49		58	
50		59	
51		60	

第1表 (つづき)



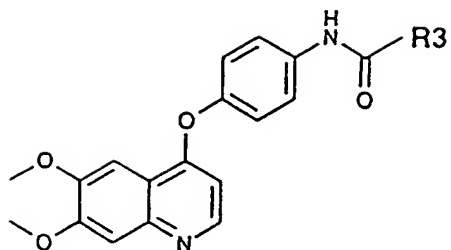
化合物番号	R3	化合物番号	R3
61		73	
62		74	
63		75	
64		76	
65		77	
66		78	
67		79	
68		80	
69		81	
70		82	
71		83	
72		84	

第1表 (つづき)



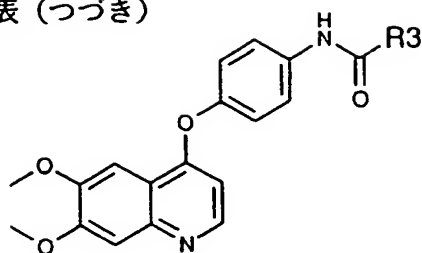
化合物番号	R3	化合物番号	R3
163		170	
164		171	
165		172	
166		173	
167		174	
168		175	
169			

第1表 (つづき)



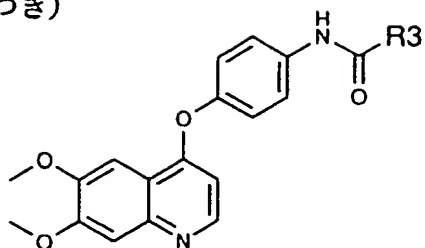
化合物番号	R3	化合物番号	R3
188		195	
189		196	
190		197	
191		198	
192		199	
193			
194			

第1表 (つづき)



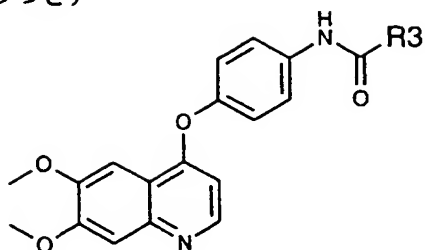
化合物番号	R3	化合物番号	R3
222		229	
223		230	
224		231	
225		232	
226		233	
227		234	
228		235	

第1表 (つづき)



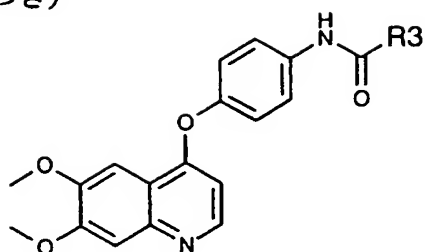
化合物番号	R3	化合物番号	R3
236		244	
237		245	
238		246	
239		247	
240		248	
241		249	
242		250	
243		251	

第1表 (つづき)



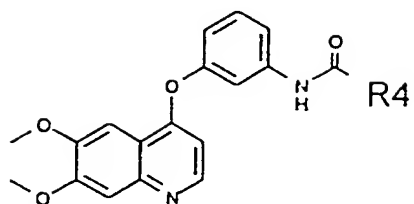
化合物番号	R3	化合物番号	R3
252		259	
253		260	
254		261	
255		262	
256		263	
257		264	
258		265	

第1表 (つづき)



化合物番号	R3	化合物番号	R3
266		275	
267		276	
268		277	
269		278	
270		279	
271		280	
272		281	
273		282	
274		283	

第1表 (つづき)



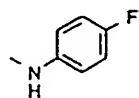
化合物番号

R4

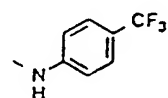
化合物番号

R4

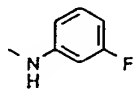
85



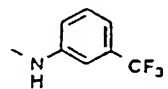
92



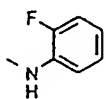
86



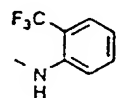
93



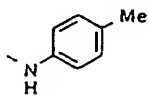
87



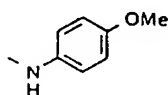
94



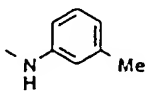
88



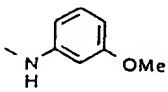
95



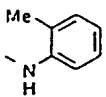
89



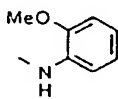
96



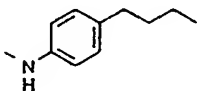
90



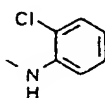
97



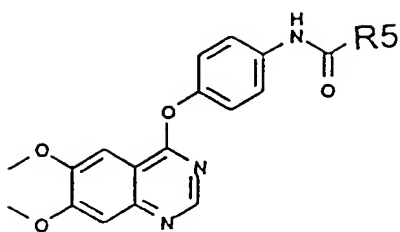
91



98

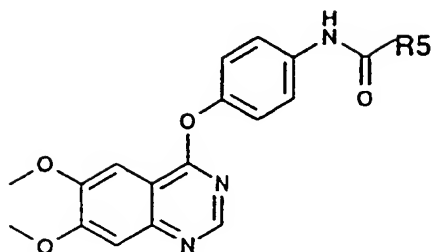


第1表 (つづき)



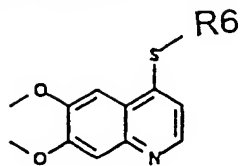
化合物番号	R5	化合物番号	R5
99		108	
100		109	
101		110	
102		111	
103		112	
104		113	
105		114	
106		115	
107		116	

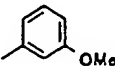
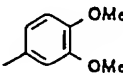
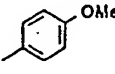


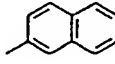

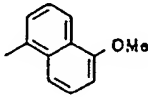
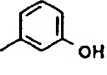
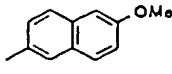
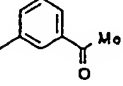
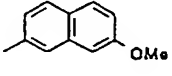


第1表 (つづき)



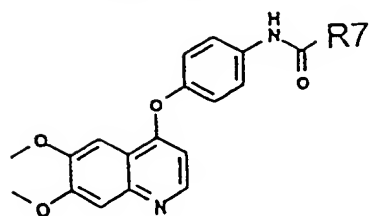
化合物番号	R5	化合物番号	R5
214		218	
215		219	
216		220	
217		221	

第1表 (つづき)



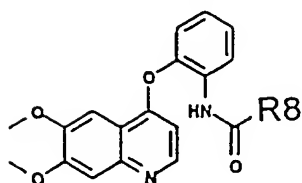
化合物番号	R6	化合物番号	R6
117		124	
118		125	
119		126	
120		127	
121		128	
122		129	
123		130	

第1表 (つづき)



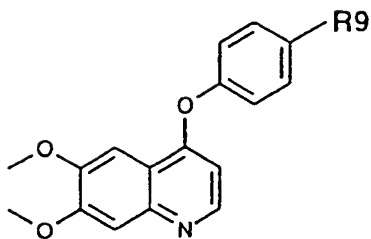
化合物番号	R7	化合物番号	R7
131		136	
132		137	
133		138	
134		139	
135		140	

第1表 (つづき)



化合物番号	R8	化合物番号	R8
141		148	
142		149	
143		150	
144		151	
145		152	
146		153	
147		154	

第1表 (つづき)

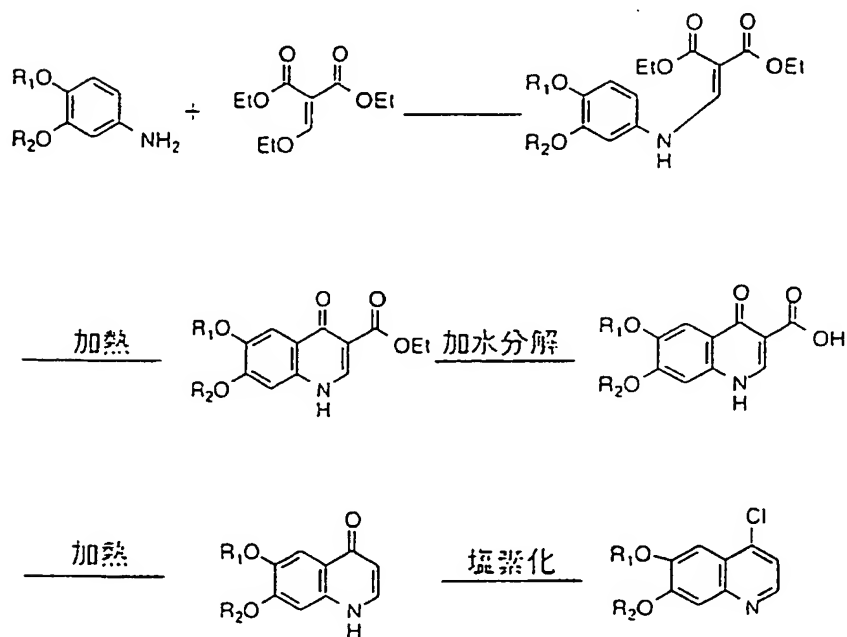


化合物番号	R9	化合物番号	R9
200	<p>Chemical structure of R₉ for compound 200: N-methyl-N-(4-methoxyphenyl)carbamoyl group.</p>	207	<p>Chemical structure of R₉ for compound 207: N-methyl-N-(3-methoxyphenyl)thiocarbonyl group.</p>
201	<p>Chemical structure of R₉ for compound 201: N-methyl-N-phenylcarbamoyl group.</p>	208	<p>Chemical structure of R₉ for compound 208: N-methyl-N-(3-methoxyphenyl)isocyanidyl group.</p>
202	<p>Chemical structure of R₉ for compound 202: N-methyl-N-(4-methoxyphenyl)carbamoyl group.</p>	209	<p>Chemical structure of R₉ for compound 209: N-methyl-N-(3-methylphenyl)thiocarbonyl group.</p>
203	<p>Chemical structure of R₉ for compound 203: N-methyl-N-(4-fluorophenyl)thiocarbonyl group.</p>	210	<p>Chemical structure of R₉ for compound 210: N-methyl-N-(3-methylphenyl)isocyanidyl group.</p>
204	<p>Chemical structure of R₉ for compound 204: N-methyl-N-(4-fluorophenyl)isocyanidyl group.</p>	211	<p>Chemical structure of R₉ for compound 211: N-methyl-N-(3-methylphenyl)thiocarbonyl group.</p>
205	<p>Chemical structure of R₉ for compound 205: N-methyl-N-(2-fluorophenyl)thiocarbonyl group.</p>	212	<p>Chemical structure of R₉ for compound 212: N-methyl-N-(3-methylphenyl)isocyanidyl group.</p>
206	<p>Chemical structure of R₉ for compound 206: N-methyl-N-(2-fluorophenyl)isocyanidyl group.</p>	213	<p>Chemical structure of R₉ for compound 213: N-methyl-N-(4-tert-butylphenyl)carbamoyl group.</p>

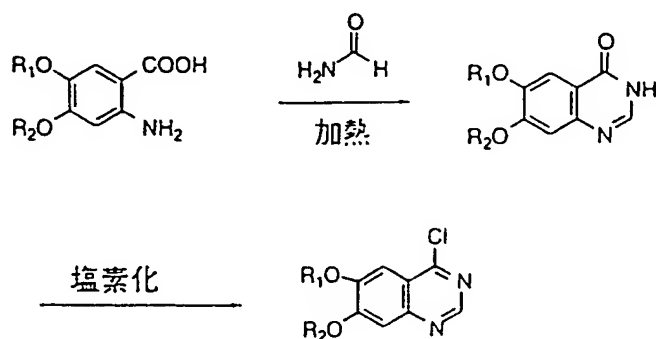
II 本発明の化合物の製造方法

本発明の化合物は、例えば下記の方法によって合成することができる。本発明の化合物の製造方法はこれらに限定されるものでないことはいうまでもない。

本発明の化合物は、いずれも文献未載の新規化合物であるが、周知の化学的手法によって製造することができる。なお、製造に際して用いる原料化合物としては、市販されているものを用いても、または必要に応じて常法により製造してもよい。例えば、原料化合物4-クロロキノリン誘導体は各種の既知の方法によって合成することができる。例えば、Org. Synth. Col. Vol. 3, 272(1955), Acta Chim. Hung., 112, 241(1983)などの記載の方法がある。以下の実施例で使用している多くのキノリン原料化合物は、以下の反応式に従って製造することができる。



原料化合物 4-クロロキナゾリン誘導体も各種の既知の方法によって合成することができる。例えば、小竹監修、大有機化学、17巻、150 頁、朝倉書店(1967 年発行)などの記載の方法がある。以下の実施例で使用している多くのキナゾリン原料化合物は、以下の反応式に従って製造することができる。



本発明の化合物の一般的な製造方法を以下説明する。

1 式 (I) 中、Q が式 (II)、式 (III) または式 (IV) で示される場合

a. X が O である化合物の合成：

X が O である化合物は、水酸基をもつアリール化合物またはヘテロアリール化合物と、4-クロロキノリン誘導体とを縮合することによって製造することができる。

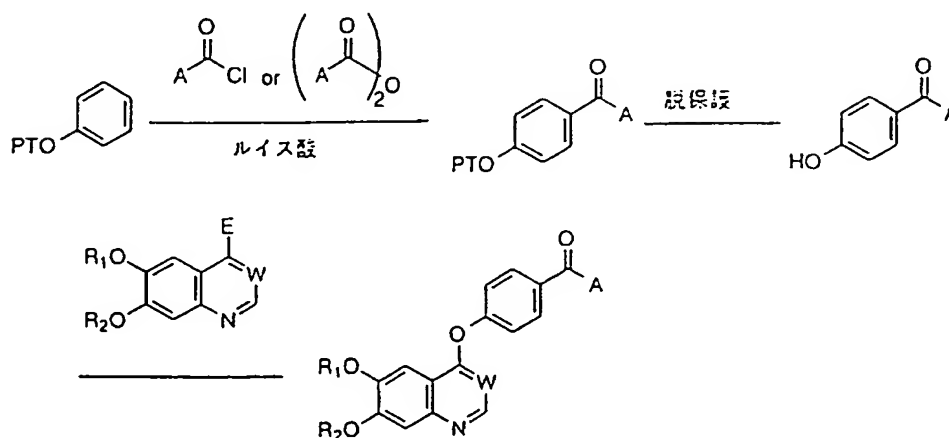
b. X が S である化合物の合成：

X が S である化合物は、X が O である化合物の製造法と同じ手法によって、チオール基をもつアリール化合物またはヘテロアリール化合物と、4-クロロキノリン誘導体とを縮合することによって製造することができる。

2 式 (I) 中、Q が式 (V) [式 (V) 中、j および k がともに 0 である] で示される場合

a. XがOである化合物の合成：

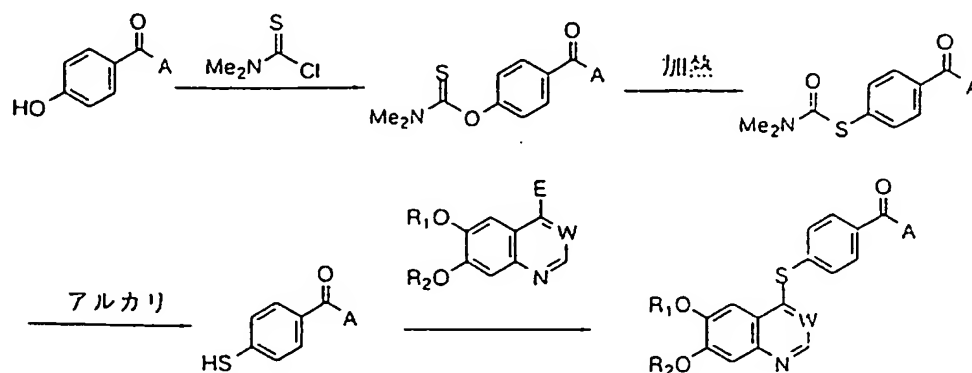
適当な保護基で水酸基が保護されたフェノールに対して、文献（例えば、J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1157(1993), Synlett, 1157(1994)）に記載されているルイス酸（例えば、希土類トリフルオロメタンスルホナート、特にスカンジウム（III）トリフルオロメタンスルホナートまたはイッテルビウム（III）トリフルオロメタンスルホナート）の存在下、フリーデル・クラフツアシル化反応を行ない、まず、アシル化物を得る。次いでこのアシル化物の水酸基の保護基を脱保護した後、4-クロロキノリン誘導体または4-クロロキナゾリン誘導体と、温度80～200℃の範囲、好ましくは130～180℃の範囲にて無溶媒または適当な極性溶媒中1分～5時間、好ましくは10分～1時間作用させることにより目的とする化合物を得ることができる。



[式中、A、R₁、R₂およびWは既述の定義と同義であり、Eは脱離基（例えば、ハロゲン、メタンスルホナート、p-トルエンスルホナートまたはトリフルオロメタンスルホナートであり、好ましくは塩素である）を表わし、PTは保護基（例えば、メチル、メトキシメチル）を表わす。]

b. XがSである化合物の合成：

例えば、文献(Org. Syn., 51, 139(1971)) 記載の以下の方法によりアシルチオフェノール誘導体を合成することができる。すなわち、a. で合成可能なアシルフェノール誘導体にN, N-ジメチルチオカルバモイルクロリドを作用させてO-アリール-N, N-ジメチルチオカーバメート誘導体を生成させる。これを加熱（例えば、200-300℃）することにより酸素と硫黄が転位したS-アリール-N, N-ジメチルチオカーバメート誘導体を系内で生成させた後、アルカリ条件下で処理することにより対応するアシルチオフェノール誘導体を得る。次いで、XがOである化合物の製造法と同じ手法で、または極性溶媒（例えば、N, N-ジメチルホルムアミド）中、水酸化ナトリウムとともに温度80~150℃の条件下、4-クロロキノリン誘導体または4-クロロキナゾリン誘導体に対してアシルチオフェノール誘導体を作用させて、目的とする化合物を製造することができる。

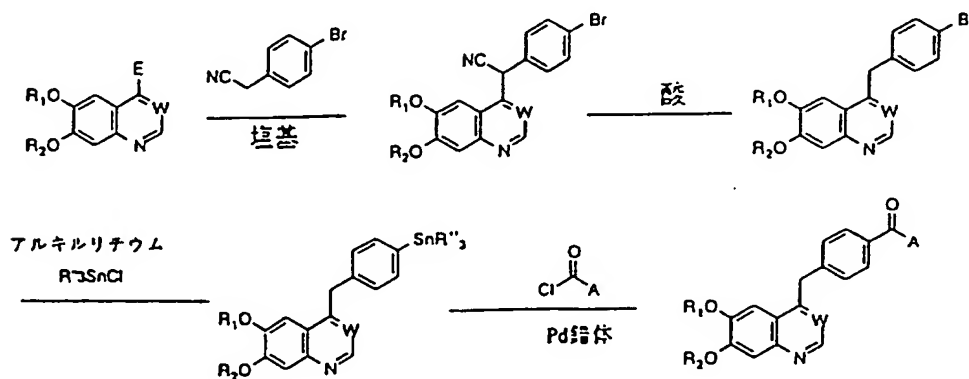


[式中、A、R₁、R₂、WおよびEは既述の定義と同義である。]

c. XがCH₂である化合物の合成：

XがCH₂である式(I)で示される化合物は、カトラー(R. Cutler)らのJ. Am. Chem. Soc., 71, 3375(1949)に記載の方法を利用して製造することができる。この本方法では、適当な有機溶媒（例えば、トルエン）中、4-ブロモフェニルア

セトニトリルのナトリウム塩に4-クロロキノリン誘導体または4-クロロキナゾリン誘導体を添加し、還流させて得られるジアリール置換アセトニトリルを単離精製後、酸性溶媒中（例えば、硫酸酸性水溶液）に溶解して1～20時間還流させ、4-(4-ブロモベンジル)キノリン誘導体または該キナゾリン誘導体を得る。次いで、スティレ(J. K. Stille)らのJ. Org. Chem., 48, 4634(1983)に記載の方法に従い、適当な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン）中、4-(4-ブロモベンジル)キノリン誘導体または該キナゾリン誘導体に対してアルキルリチウムを作用させ、系内で有機リチウム化合物を生成させ、塩化トリアルキルスズを添加して有機スズ化合物に誘導し、これらと酸塩化物を触媒量のパラジウム錯体（例えば、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド)存在下で適当な有機溶媒（例えば、クロロホルム）中で加熱還流することにより目的とする化合物を製造することができる。



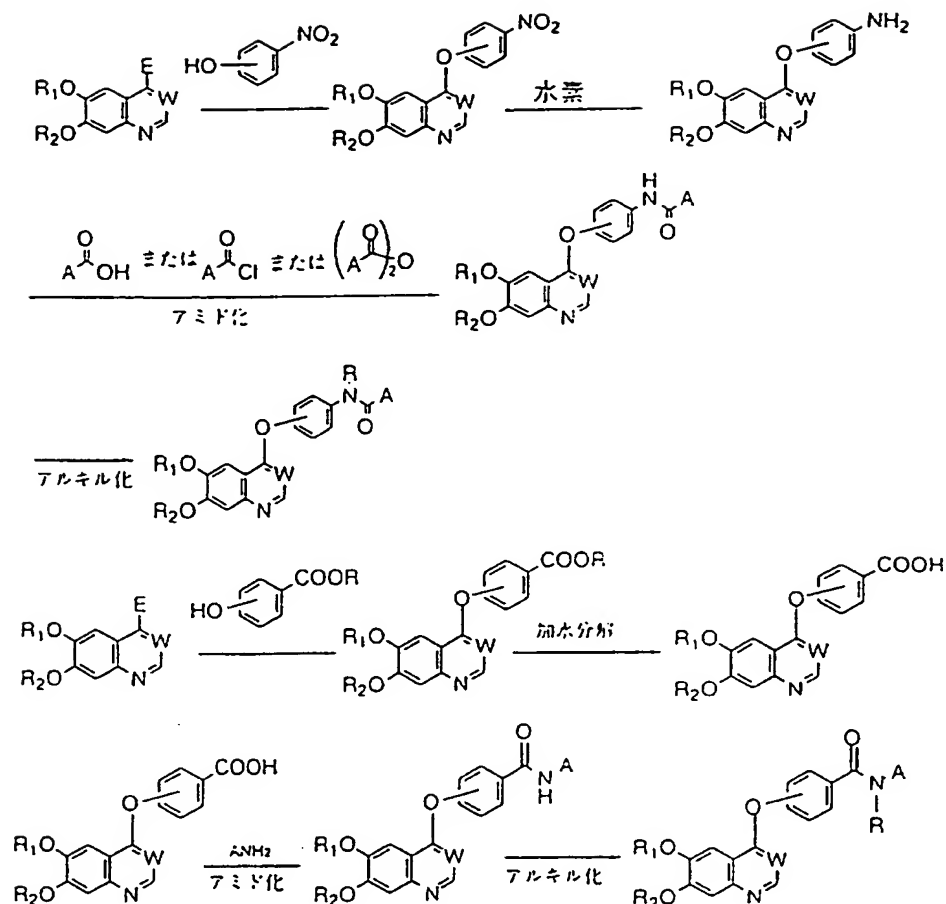
〔式中、A、 R_1 、 R_2 、WおよびEは既述の定義と同義であり、 R'' はメチルまたはブチルである。〕

3 式(I)中、Qが式(V)〔式(V)中、BはOであり、jは1でありかつkは0であるか、またはjは0でありかつkは1である〕で示される場合

a. XがOである化合物の合成：

適当な溶媒中または無溶媒中においてニトロフェノールに対して4-クロロキノリン誘導体または4-クロロキナゾリン誘導体を作用させて4-(ニトロフェノキシ)キノリン誘導体または該キナゾリン誘導体を合成した後、適当な溶媒中（例えば、N, N-ジメチルホルムアミド）中、触媒（例えば、水酸化パラジウム-炭素）の存在下、水素雰囲気下において攪拌すると4-(アミノフェノキシ)キノリン誘導体または該キナゾリン誘導体を得られる。これらを公知の方法に従いカルボン酸またはその誘導体を用いてアミド化することにより目的の化合物を製造することができる。また、これらのN-アルキルアミド体は、適当な溶媒（例えば、N, N-ジメチルホルムアミド）中、塩基（例えば、水素化ナトリウム）の存在下ハロゲン化アルキルを作用させることにより製造することができる。

また、同様にヒドロキシ安息香酸エステルに対して4-クロロキノリン誘導体または4-クロロキナゾリン誘導体を作用させた後、酸またはアルカリで加水分解すると4-(カルボキシフェノキシ)キノリン誘導体または該キナゾリン誘導体を得られる。これを公知の方法に従いアルキルアミンまたはアリールアミンを用いてアミド化することにより目的とする化合物を製造することができる。また、これらのN-アルキルアミド体は、上記の方法により製造することができる。

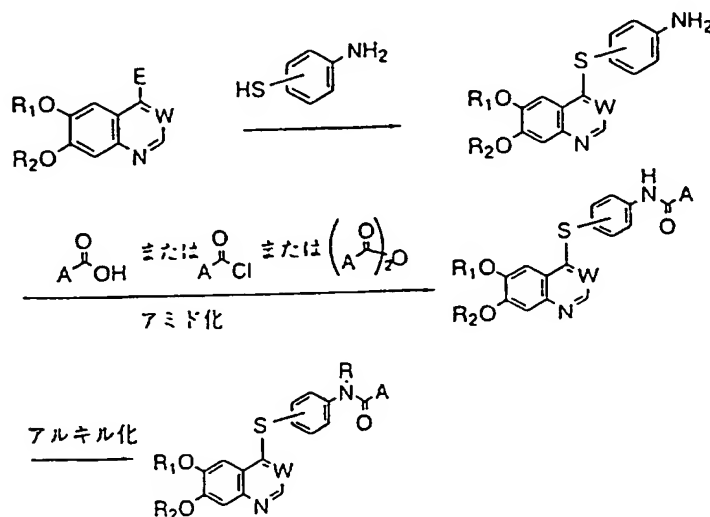


[式中、A、 R_1 、 R_2 、WおよびEは既述の定義と同義であり、Rはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチルまたはt-ブチルである。]

b. XがSである化合物の合成：

適当な溶媒中または無溶媒中においてアミノチオフェノールに対して4-クロロキノリン誘導体または4-クロロキナゾリン誘導体を作用させると4-(アミノフェニルチオ)キノリン誘導体または該キナゾリン誘導体を得られる。これを公知の方法に従いカルボン酸またはその誘導体を用いてアミド化することにより

目的とする化合物を製造することができる。また、これらのN-アルキルアミド体は、適当な溶媒（例えば、N, N-ジメチルホルムアミド）中、塩基（例えば、水素化ナトリウム）の存在下ハロゲン化アルキルを作用させることにより製造することができる。

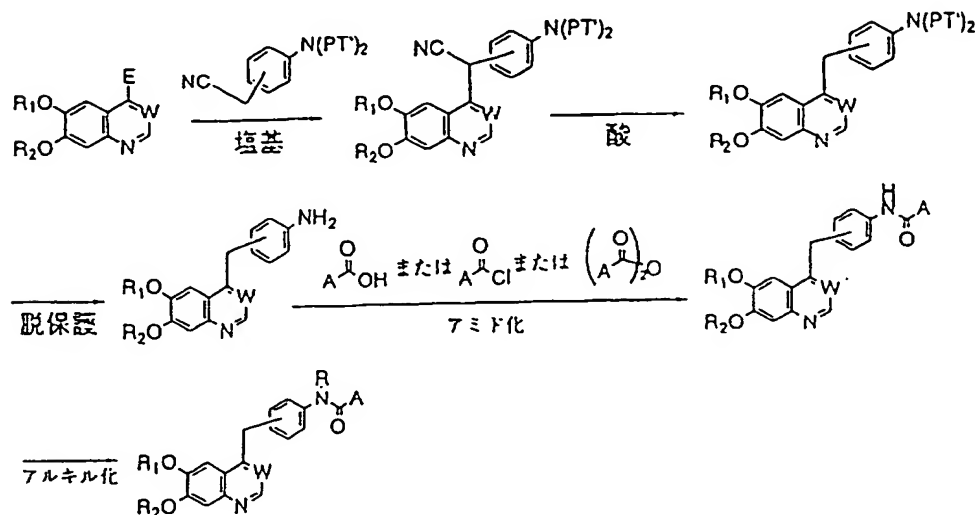


[式中、A、 R_1 、 R_2 、W、EおよびRは既述の定義と同義である。]

c. Xが CH_2 である化合物の合成：

Xが CH_2 である式(1)で示される化合物は、カトラー(R. Cutler)らのJ. Am. Chem. Soc., 71, 3375(1949)に記載の方法によって製造することができる。この方法では、適当な有機溶媒（例えば、トルエン）中、アミノ基が（例えば、ベンジル基などで）保護されたアミノフェニルアセトニトリルに塩基（例えば、水素化ナトリウム）を加え、次いで、4-クロロキノリン誘導体または4-クロロキナゾリン誘導体を添加し、還流させて得られるジアリール置換アセトニトリルを単離精製後、酸性溶媒中（例えば、硫酸酸性水溶液）に溶解させ、1～20時間還流した後、脱保護し、4-(アミノベンジル)キノリン誘導体または4-(アミノベンジル)キナゾリン誘導体を得る。これを公知の方法に従いカルボン酸またはその誘導体を用いてアミド化することにより、目的の化合物を製造すること

ができる。また、これらのN-アルキルアミド体は、適当な溶媒（例えば、N、N-ジメチルホルムアミド）中、塩基（例えば、水素化ナトリウム）の存在下でハロゲン化アルキルを作用させることにより製造することができる。

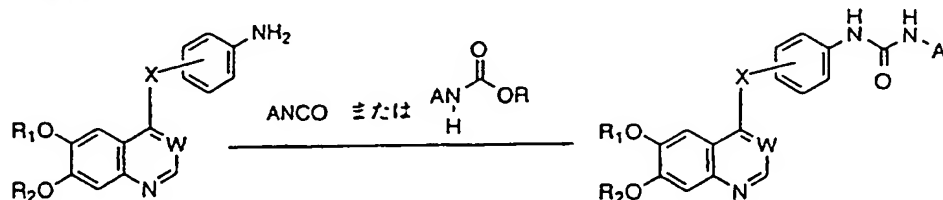


[式中、A、 R_1 、 R_2 、W、EおよびRは既述の定義と同義であり、PT'は保護基（例えば、ベンジル基など）を表わす。]

4 式(I)中、Qが式(V) [式(V)中、jおよびkがともに1である]で示される場合

a. BがOである化合物の合成：

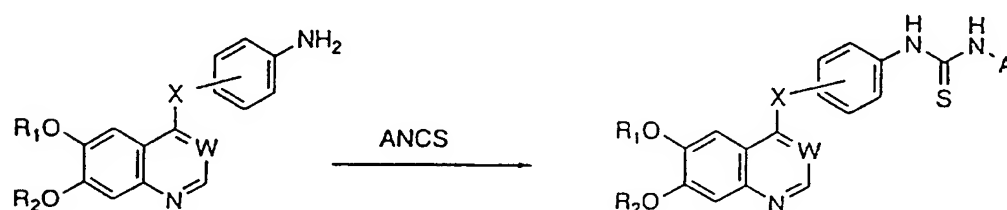
BがOである化合物は、上記記載の合成中間体に対して公知の方法に従いイソシアナート誘導体またはカーバメート誘導体を作用させることにより製造することができる。



[式中、A、 R_1 、 R_2 、WおよびRは既述の定義と同義であり、XはO、Sまたは CH_2 である。]

b. BがSである化合物の合成：

BがSである化合物は、上記記載の合成中間体に対して公知の方法に従いイソチオシアナート誘導体またはチオカーバメート誘導体を作用させることにより製造することができる。

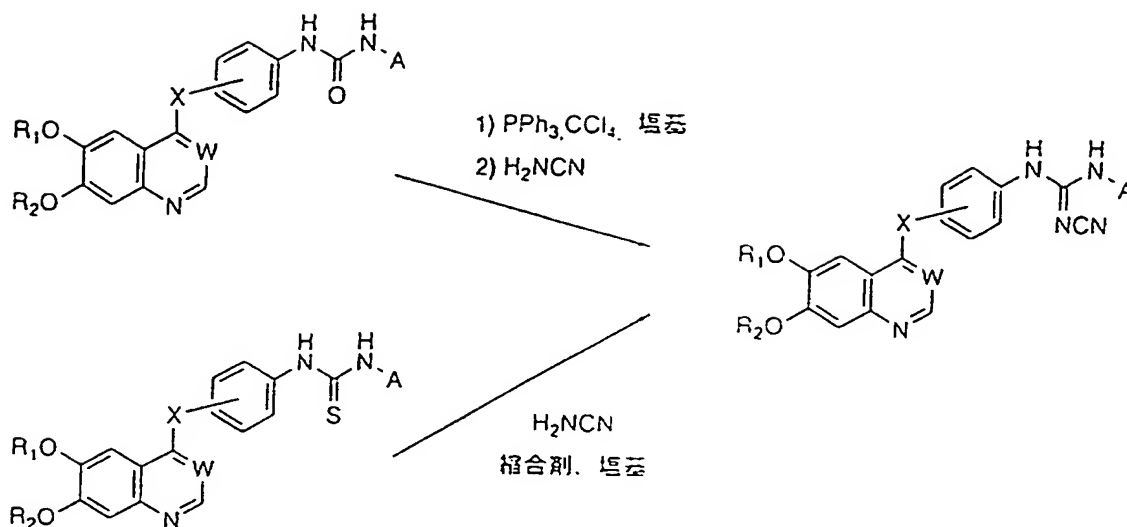


[式中、A、 R_1 、 R_2 およびWは既述の定義と同義であり、XはO、Sまたは CH_2 である。]

c. BがNCNである化合物の合成：

BがNCNである化合物は、ペターセン (H. J. Petersen) らのJ. Med. Chem., 21, 773(1978)に記載の方法によって製造することができる。

この方法では、適当な有機溶媒（例えば、塩化メチレンなど）中、上記 a. で得られた化合物に 3 価リン化合物（例えば、トリフェニルホスフィン）、塩基（例えば、トリエチルアミン）、四塩化炭素の存在下加熱還流して該カルボジイミドを生成した後、シアナミドを作用させることにより製造できる。また、b. で得られた化合物に適当な有機溶媒（例えば、エーテルなど）中、縮合剤（例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド）および塩基（例えば、エチルジイソプロピルアミン）の存在下、シアナミドを作用させることによっても製造できる。



[式中、A、 R_1 、 R_2 および W は既述の定義と同義であり、X は O、S または CH_2 である。]

上記 1-4 の方法で得られるキノリン誘導体あるいはキナゾリン誘導体の塩は、従来塩の製造に際して行なわれている一般的な方法により製造することができる。

III 本発明の化合物の用途

成長因子受容体自己リン酸化を介する細胞内情報伝達は腫瘍の増殖をはじめ細胞の異常増殖をきたす様々な病態に関与している。本発明のキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体、およびそれらの薬学的に許容できる塩は、血小板由来成長因子 (PDGF) 受容体自己リン酸化に対する阻害作用を有することから、過剰量の PDGF による PDGF 受容体自己リン酸化により生じた細胞の異常増殖に起因する各種疾患 (例えば白血病、癌、乾癬、糸球体腎炎、臓器線維症、アテローム性動脈硬化症、経皮的冠動脈形成術やバイパス形成術後の再狭窄、関節リウマチなど) の治療薬として用いることが期待される。

本発明の化合物を有効成分とする薬学的組成物、即ち医薬組成物は、経口および非経口（例えば、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、直腸投与、経皮投与）のいずれかの投与経路で、ヒトおよびヒト以外の動物に投与することができる。従って、本発明の化合物を有効成分とする医薬組成物は、投与経路に応じた適当な剤型とされる。

具体的には、経口剤としては、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤などが挙げられ、非経口剤としては、注射剤、直腸投与剤、油脂性座剤、水性座剤などが挙げられる。

これらの各種製剤は、通常用いられている賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、希釈剤、徐放製剤などを用いて常法により製造することができる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、ブドウ糖、コーンスターチ、ソルビット、結晶セルロースなどが；崩壊剤としては、例えば、デンプン、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン末、炭酸カルシウム、クエン酸カルシウム、デキストリンなどが；結合剤としては、例えば、ジメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが；滑沢剤としては、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、硬化植物油などがそれぞれ挙げられる。

また、上記注射剤は、必要により緩衝剤、pH調整剤、安定化剤などを添加して製造することができる。

医薬組成物中の本発明の化合物の含有量は、その剤型に応じて異なるが、通常全組成物中0.5－50重量%、好ましくは、1－20重量%程度である。

投与量は患者の年齢、体重、性別、疾患の相違、症状の程度などを考慮して、個々の場合に応じて適宜決定されるが、例えば、1～100mg/kg 体重、好ましくは1～50mg/kg 体重の範囲であり、これを1日1回または数回に分けて投与

する。

実 施 例

本発明を以下、実施例および試験例をもって更に詳しく説明する。なお、各実施例の表題の化合物名の末尾に示した () 中の数値は、第1表に示した化合物番号にそれぞれ対応する。

実施例1 (参考例)

6-メトキシ-2-ナフトール

市販品の2, 6-ジヒドロキシナフタレン (961mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (100ml) に溶かした後、炭酸カリウム (1.244g) を加え室温にて攪拌した。30分後ジメチル硫酸 (1.14ml) をゆっくり滴下した後、更に一晩室温にて攪拌した。反応混合物を2N塩酸水溶液で中和した後、水と酢酸エチルで分画し酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後残渣をクロロホルム/酢酸エチルで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を307mg、収率29%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90MHz) : δ 3.89 (s, 3H),
7.00~7.18 (m, 4H), 7.53~7.70 (m, 2H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 174 (M^+)

実施例2

6, 7-ジメトキシ-4-(6-メトキシ-2-ナフチルオキシ) キノリン (12)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (75mg) と実施例1で得た6-メトキシ-2-ナフトール (174mg) を混合し、180℃中30分間攪拌した後、反応混合物をヘキサン/アセトン (2/1) で展開する薄層シリカゲル

ロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を71mg、収率59%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90MHz) : δ 3.96 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 6.53 (d, $J=5.71\text{Hz}$, 1H), 7.18~7.36 (m, 3H), 7.56~7.91 (m, 5H), 8.50 (br, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 361 (M^+)

実施例3

6, 7-ジメトキシ-4-(2-ナフチルオキシ)キノリン(10)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン(45mg)と市販品の β -ナフトール(144mg)を混合し、180℃中2時間攪拌した後、実施例2と同様の操作によって精製し、表題の化合物を45mg、収率68%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90MHz) : δ 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.52 (d, $J=5.28\text{Hz}$, 1H), 7.27~7.61 (m, 6H), 7.75~8.00 (m, 3H), 8.50 (br, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 331 (M^+)

実施例4

6, 7-ジメトキシ-4-(7-メトキシ-2-ナフチルオキシ)キノリン(13)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン(89mg)と市販品の7-メトキシ-2-ナフトール(209mg)を混合し、180℃中30分間攪拌した後、実施例2と同様の操作によって精製し、表題の化合物を59mg、収率41%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90MHz) : δ 3.92 (s, 3H), 4.0

5 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.54 (d, $J=5.49$ Hz, 1H), 7.10~7.24 (m, 3H), 7.49~7.91 (m, 5H), 8.49 (d, $J=5.49$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 361 (M^+)

実施例5 (参考例)

5-メトキシ-1-ナフトール

市販品の1, 5-ジヒドロキシナフタレンを使用し、実施例1と同様の操作で合成および精製した。収率28%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90MHz) : δ 4.00 (s, 3H), 6.79~6.89 (m, 2H), 7.30~7.48 (m, 2H), 7.69~7.90 (m, 2H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 174 (M^+)

実施例6

6, 7-ジメトキシ-4-(5-メトキシ-1-ナフチルオキシ)キノリン (11)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (85mg) と実施例5で得た5-メトキシ-1-ナフトール (67mg) を混合し、180℃中20分間攪拌した後、実施例2と同様の操作によって精製し、表題の化合物を19mg、収率14%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90MHz) : δ 4.04 (s, 3H), 4.08 (s, 6H), 6.31 (d, $J=5.27$ Hz, 1H), 6.83~6.92 (m, 1H), 7.34~7.61 (m, 4H), 7.75 (s, 1H), 8.20~8.29 (s, 1H), 8.43 (brs, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 361 (M^+)

実施例7

6, 7-ジメトキシ-4-(4-インドリルオキシ)キノリン(17)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (112 mg) と市販品の4-ヒドロキシインドール (200 mg) を混合し、180℃中30分間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、水とクロロホルムで分画し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後、残渣をクロロホルム/酢酸エチル (3/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を51 mg、収率32%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 3.95 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.08~6.13 (m, 1H), 6.35 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 6.83~6.93 (m, 1H), 7.29~7.45 (m, 5H), 7.62 (s, 1H), 8.40 (d, $J=5.05$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 320 (M^+)

実施例8

6, 7-ジメトキシ-4-(3, 4-ジメトキシフェノキシ)キノリン(8)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (90 mg) と市販品の3, 4-ジメトキシフェノール (187 mg) を混合し、180℃中30分間攪拌した後、ヘキサン/アセトンで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を26 mg、収率19%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 3.87 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.45 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J=2.4$ Hz, 9.2 Hz, 1H), 7.29~7.45 (m, 5H), 7.62 (s, 1H), 8.40 (d, $J=5.05$ Hz, 1H)

z, 1H), 6.75 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.48 (d, J=4.9 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 341 (M^+)

実施例9

6, 7-ジメトキシ-4-(6-キノリルオキシ)キノリン (15)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (90 mg) と市販品の6-ヒドロキシキノリン (176 mg) を使用し、実施例8と同様の操作で反応および精製することにより表題の化合物を62 mg、収率46%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.56 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.44~7.62 (m, 5H), 8.13 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J=9.2 Hz, 1H), 8.53 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.94 (d, J=4.3 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 332 (M^+)

実施例10

6, 7-ジメトキシ-4-(3-フルオロフェノキシ)キノリン (4)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (100 mg) と市販品の3-フルオロフェノール (0.20 ml) を混合し、180℃中30分間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、水と酢酸エチルで分画し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/酢酸エチルで展開後、更にクロロホルムで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を125

mg、収率94%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 4.04 (s, 3H),
4.06 (s, 3H), 6.56 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 6.93 (d,
 $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6.95~7.05 (m, 2H), 7.39~7.4
5 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.53 (d,
 $J=4.3\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 299 (M^+)

実施例11

6, 7-ジメトキシ-4-(3-ヒドロキシフェノキシ)キノリン(5)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン(300mg)と市販品のレゾルシンモノアセテート(0.835ml)を混合し、180℃中30分間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、水と酢酸エチルで分画し、更に酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得た残渣を、クロロホルムで結晶化することにより表題の化合物を37mg、収率9%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 4.01 (s, 3H),
4.02 (s, 3H), 6.48 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.59 (d,
 $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 6.77 (dd, $J=2.4\text{Hz}$, 7.3Hz, 1H),
6.82 (dd, $J=2.4\text{Hz}$, 8.6Hz, 1H), 7.33 (t, $J=$
7.9Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.40
(d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 297 (M^+)

実施例12

6, 7-ジメトキシ-4-(4-ブロモフェノキシ)キノリン(7)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン(1.00g)と市販品の4-ブロモフェノール(115mg)を混合し、180℃中40分間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、水とクロロホルムで分画し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/アセトン、クロロホルム、クロロホルム/メタノールの順序で溶離溶媒系を変換しながら展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を1.20g、収率76%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.48 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.58 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 8.51 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H)
質量分析値 (FD-MS, m/z) : 359 (M^+), 361 (M^++2)

実施例13

6, 7-ジメトキシ-4-(2-メトキシフェノキシ)キノリン(1)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン(102mg)と市販品の2-メトキシフェノール(0.5ml)を混合し、150℃中8時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、水と酢酸エチルで分画し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/酢酸エチルで展開後、更にクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を76mg、収率54%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90MHz) : δ 3.78 (s, 3H), 4.0

5 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.31 (d, $J=5.3\text{ Hz}$, 1H),
6.9~7.4 (m, 4H), 7.42 (s, 1H), 7.63 (s, 1H),
8.45 (d, $J=5.3\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FAB-MS, m/z) : 312 ($M^+ + 1$)

実施例14

6, 7-ジメトキシ-4-(3-メトキシフェノキシ)キノリン (2)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (103mg) と市販品の3-メトキシフェノール (158mg) を混合し、160℃中9時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、水と酢酸エチルで分画し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/酢酸エチルで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を29mg、収率52%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90MHz) : δ 3.82 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.53 (d, $J=5.3\text{ Hz}$, 1H), 6.7~6.9 (m, 3H), 7.35 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.50 (d, $J=5.3\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 311 (M^+)

実施例15

6, 7-ジメトキシ-4-(4-メトキシフェノキシ)キノリン (3)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (103mg) と市販品の4-メトキシフェノール (286mg) を混合し、150℃中6時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、水と酢酸エチルで分画し、酢

酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン／酢酸エチルで展開後、更にクロロホルム／酢酸エチルで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を2.21g、収率88%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90MHz) : δ 3.85 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.41 (d, $J=5.3\text{ Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=9.5\text{ Hz}$, 2H), 7.14 (d, $J=9.5\text{ Hz}$, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.46 (d, $J=5.3\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FAB-MS, m/z) : 312 ($M^+ + 1$)

実施例16

6, 7-ジメトキシ-4-(5-キノリルオキシ)キノリン(14)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン(50mg)と市販品の5-ヒドロキシキノリン(50mg)を混合し、170℃中10分間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、水と酢酸エチルで分画し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン／酢酸エチル(1/1)で展開後、更にクロロホルム／メタノール(50/1)で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を47mg、収率64%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90MHz) : δ 4.06 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.35 (d, $J=5.3\text{ Hz}$, 1H), 7.2~7.5 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.7~8.4 (m, 3H), 8.46 (d, $J=5.3\text{ Hz}$, 1H), 8.49 (dd, $J=1.76\text{ Hz}$, 4.17 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 332 (M^+)

実施例17

6, 7-ジメトキシ-4-(1-ナフチルオキシ)キノリン (9)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (97 mg) と市販品の1-ナフトール (340 mg) を混合し、150℃中8時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、水と酢酸エチルで分画し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/酢酸エチル (3/1) で展開後、クロロホルム/メタノール (100/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、更にヘキサン/酢酸エチル (1/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーによって再度精製することで、表題の化合物を57 mg、収率40%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 4.05 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.32 (d, $J=5.3\text{ Hz}$, 1H), 7.2~7.6 (m, 5H), 7.74 (s, 1H), 7.8~8.0 (m, 3H), 8.35 (d, $J=5.3\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 331 (M^+)

実施例18

6, 7-ジメトキシ-4-(5-インドリルオキシ)キノリン (16)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (1.0 g) と市販品の5-ヒドロキシインドール (1.19 g) を混合し、150℃中1.5時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、水と酢酸エチルで分画し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/酢酸エチル、クロロホルム、クロロホルム/メ

タノールの順序で溶離溶媒系を変換しながら展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を898mg、収率63%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90MHz) : δ 4.05 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.42 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 6.5~6.7 (m, 1H), 6.9~7.6 (m, 5H), 7.67 (s, 1H), 8.44 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 8.55 (br, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 320 (M^+)

実施例19

6, 7-ジメトキシ-4-(3-メトキシフェニルチオ)キノリン (117)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (50mg) と市販品の3-メトキシベンゼンチオール (77mg) を混合し、180℃中30秒間攪拌した。実施例18と同様の操作によって精製し、表題の化合物を72mg、収率100%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90MHz) : δ 3.79 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.84 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 6.9~7.5 (m, 6H), 8.45 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 327 (M^+)

実施例20

6, 7-ジメトキシ-4-(4-メトキシフェニルチオ)キノリン (118)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (50mg) と市販品の4-メトキシベンゼンチオール (63mg) を混合し、150℃中5分間攪拌した。実施例18と同様の操作によって精製し、更にクロロホルムで結晶化することにより表題の化合物を80mg、収率100%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90MHz) : δ 3.88 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.60 (d, $J=4.8\text{ Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H) 8.39 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 327 (M^+)

実施例21 (参考例)

4-ブromo-1-メトキシメチルフェノール

市販品の4-ブromoフェノール (17.3 g) をN, N-ジメチルホルムアミド (90 ml) に溶解した後、氷冷下水素化ナトリウム (2.64 g) を加えた。室温下にて一晩攪拌後、クロロメチルメチルエーテル (8.35 ml) を加え、更に1時間攪拌した。反応混合物を水と酢酸エチルで分画し、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/アセトンで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を18.25 g、収率84%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90MHz) : δ 3.46 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 6.91 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.38 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 216 (M^+), 218 ($M^+ + 2$)

実施例22 (参考例)

4-トリ-n-ブチルチン-1-メトキシメチルフェノール

実施例21で得た4-ブromo-1-メトキシメチルフェノール (15.99 g) を無水テトラヒドロフラン (20 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下市販品のマ

グネシウム粉末 (1.97 g) へ加え、更にヨウ素の無水テトラヒドロフラン溶液を1滴加えることによって反応を開始させた。マグネシウムが消失し、反応混合物が室温に戻った所で、テトラヒドロフラン (10 ml) に希釈した市販品の塩化トリ-*n*-ブチルスズ (23.99 g) をゆっくりと滴下した。室温中4時間攪拌後、反応混合物を5%塩化アンモニウム水溶液とクロロホルムで分画し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒留去することにより表題の化合物を31.39 g、収率100%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 0.80~1.65 (m, 27 H), 3.48 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 6.91~7.42 (m, 4H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 428 ($M^+ + 1$)

実施例23 (参考例)

4-ヒドロキシフェニル 4-トリフルオロメチルフェニル ケトン

実施例22で得た4-トリ-*n*-ブチルチン-1-メトキシメチルフェノール (1.282 g) と市販品の4-(トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリド (626 mg) をクロロホルム (5 ml) に溶解し、市販品のビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (8 mg) を入れ、5時間還流した。反応混合物を水とエーテルで分画後、エーテル層を飽和フッ化カリウム水溶液で洗浄し、飽和塩化ナトリウム水溶液で分画することによって得たエーテル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後に得られた残渣 (1.028 g) をテトラヒドロフラン (2 ml) に溶解させ、水 (5 ml) と6N塩酸水溶液 (12 ml) を加えて4.5時間還流した。反応混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液とエーテルで分画し、エーテル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/アセトンで展開するシリカゲルカラムクロ

マトグラフィーにより精製し、表題の化合物を348mg、収率30%で得た。

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 266 (M^+)

実施例24

(4-トリフルオロメチルフェニル) {4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}メタノン (29)

4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン (81mg) と実施例23で得た4-ヒドロキシフェニル 4-トリフルオロメチルフェニル ケトン (288mg) を混合し、180℃中20分間攪拌した後、反応混合物をヘキサン/アセトン (2/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を98mg、収率60%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 4.03 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.68 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.78 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.91 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.94 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 8.59 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 453 (M^+)

実施例25 (参考例)

4-ヒドロキシフェニル 4-メチルフェニル ケトン

実施例22で得た4-トリ-*n*-ブチルチン-1-メトキシメチルフェノール (1.282g) と市販品の4-トルオイルクロリド (464mg) をクロロホルム (5ml) に溶解し、市販品のビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (8mg) を入れ、8時間還流した。反応混合物を実施例23と同様の方法で分画することにより得たエーテル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥

した。減圧下溶媒留去後得た残渣 (967 mg) をテトラヒドロフラン (0.5 ml) に溶解させ、水 (4 ml) と 6 N 塩酸水溶液 (10 ml) を加えて 7 時間還流した。反応混合物を実施例 23 と同様の方法で処理し、表題の化合物を 271 mg、収率 34% で得た。

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 212 (M^+)

実施例 26

{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} (4-メチルフェニル) メタノン (30)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (89 mg) と実施例 25 で得た 4-ヒドロキシフェニル 4-メチルフェニル ケトン (248 mg) を混合し、180℃中 10 分間攪拌した後、実施例 24 と同様の方法で精製することにより、表題の化合物を 118 mg、収率 74% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 2.45 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.65 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.30 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.74 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 2H), 7.91 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 8.57 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 399 (M^+)

実施例 27 (参考例)

3-クロロフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン

実施例 22 で得た 4-トリ-*n*-ブチルチン-1-メトキシメチルフェノール (1.282 g) と市販品の 3-クロロベンゾイルクロリド (525 mg) をク

ロロホルム (5 ml) に溶解し、市販品のビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (8 mg) を入れ、7 時間還流した。反応混合物を実施例 23 と同様の方法で分画することにより得たエーテル層を、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得た残渣 (1.914 g) の内、一部 (1.563 g) を取り、テトラヒドロフラン (1 ml) に溶解させ、水 (7 ml) と 6 N 塩酸水溶液 (17 ml) を加えて 8 時間還流した。反応混合物を実施例 23 と同様の方法で処理し、表題の化合物を 313 mg、収率 22% で得た。

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 232 (M^+)

実施例 28

(3-クロロフェニル) {4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}メタノン (31)

4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン (89 mg) と実施例 27 で得た 3-クロロフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン (279 mg) を混合し、180℃中 20 分間攪拌した。実施例 24 と同様の方法で精製することにより、表題の化合物を 67 mg、収率 40% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.05 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 6.71 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.94 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.37~8.03 (m, 4H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 419 (M^+)

実施例29 (参考例)

4-*t*-ブチルフェニル 4-メトキシフェニル ケトン

市販品のニトロメタン (5 ml) 中、市販品のアニソール (541 mg) と市販品の4-*t*-ブチルベンゾイルクロリド (983 mg) と市販品のスカンジウム(III)トリフルオロメタンスルホネート (492 mg) を加え、60℃にて21時間撹拌した。反応混合物を水とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/アセトンで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を862 mg、収率64%で得た。

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 268 (M^+)

実施例30 (参考例)

4-*t*-ブチルフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン

実施例29で得た4-*t*-ブチルフェニル 4-メトキシフェニル ケトン (862 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (35 ml) に溶解し、ナトリウムチオメトキシド (562 mg) を加え、アルゴン雰囲気下3時間還流した。反応混合物を10%リン酸水溶液と酢酸エチルで分画した後、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去することにより、表題の化合物を794 mg、収率97%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 1.36 (s, 9H), 6.92 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.49 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.72 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 2H), 7.79 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 254 (M^+)

実施例31

(4-*t*-ブチルフェニル) {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} メタノン (32)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (341mg) と実施例30で得た 4-*t*-ブチルフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン (775mg) を混合し、150℃中15分間攪拌した。ヘキサン/アセトンで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を72mg、収率11%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 1.38 (s, 9H), 4.04 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.65 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.52 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.78 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.94 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 8.57 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (FAB-MS, m/z) : 442 ($M^+ + 1$)

実施例32 (参考例)

4-ビフェニル 4-メトキシフェニル ケトン

市販品のニトロメタン (50ml) 中、市販品のアニソール (3.244g) と市販品の4-フェニルベンゾイルクロリド (6.500g) と市販品のイッテルビウム (III) トリフルオロメタンスルホネート (1.861g) を加え、60℃にて24時間攪拌した。反応混合物を水とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒留去して得た残渣 (9.842g) の一部 (1.00g) を取り、ヘキサン/アセトンで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を300mg、収率3

4%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 3.90 (s, 3H), 6.98 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.40 (t, $J = 7.3\text{ Hz}$, 1H), 7.48 (t, $J = 7.3\text{ Hz}$, 2H), 7.65 (d, $J = 7.3\text{ Hz}$, 2H), 7.76 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.85 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.87 (d, $J = 9.2\text{ Hz}$, 2H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 288 (M^+)

実施例33 (参考例)

4-ビフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン

実施例32で得た4-ビフェニル 4-メトキシフェニル ケトン (267mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (20ml) に溶解し、ナトリウムチオメトキシド (162mg) を加え、アルゴン雰囲気下3時間還流した。反応混合物を10%リン酸水溶液と酢酸エチルで分画し、酢酸エチル層を0.5N硝酸銀水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/酢酸エチルで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を207mg、収率82%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 6.91 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.43 (t, $J = 7.3\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (dd, $J = 7.3\text{ Hz}$, 7.9Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.75 (d, $J = 7.9\text{ Hz}$, 2H), 7.77 (d, $J = 7.9\text{ Hz}$, 2H), 7.83 (d, $J = 7.9\text{ Hz}$, 2H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 274 (M^+)

実施例34

{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} (4-ビ
フェニル) メタノン (33)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (65mg) と実施例33で得た4-ビフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン (79mg) を混合し、180℃中30分間攪拌した。反応混合物をクロロホルム/酢酸エチル (10/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を50mg、収率37%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90MHz) : δ 4.11 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 6.74 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.30~8.09 (m, 15H), 8.65 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (FAB-MS, m/z) : 462 (M^+)

実施例35 (参考例)

4-メトキシフェニル 2-ナフチル ケトン

市販品のニトロメタン (10ml) 中、市販品のアニソール (1.081g) と市販品の2-ナフトイルクロリド (1.906g) と市販品のイッテルビウム (III) トリフルオロメタンスルホネート (620mg) を加え、60℃にて8時間攪拌した。反応混合物を水とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/酢酸エチルで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を817mg、収率31%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 3.89 (s, 3H), 6.98 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.53 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.58 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.86~7.93 (m, 6H), 8.

2.1 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 262 (M^+)

実施例36 (参考例)

4-ヒドロキシフェニル 2-ナフチル ケトン

実施例35で得た4-メトキシフェニル 2-ナフチル ケトン (735mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (20ml) に溶解し、ナトリウムチオメトキシド (491mg) を加え、アルゴン雰囲気下5時間還流した。反応混合物を実施例33と同様の方法に従って処理することにより、表題の化合物を595mg、収率86%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 6.93 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 2H), 7.61 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 7.67 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.78~7.80 (m, 1H), 8.02~8.10 (m, 3H), 8.25 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 248 (M^+)

実施例37

{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} (2-ナフチル) メタノン (34)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (112mg) と実施例36で得た4-ヒドロキシフェニル 2-ナフチル ケトン (124mg) を混合し、180℃中30分間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去後得られた残渣 (227mg) の一部 (50mg) を取り、クロロホルム/酢酸エチル (5/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製

し、表題の化合物を11mg、収率23%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90MHz) : δ 4.05 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.70 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.48~7.90 (m, 5H), 7.96~8.05 (m, 6H), 8.29 (s, 1H), 8.60 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (FAB-MS, m/z) : 436 ($M^+ + 1$)

実施例38 (参考例)

4-メトキシフェニル 2-チエニル ケトン

市販品のニトロメタン (10ml) 中、市販品のアニソール (1.081g) と市販品の2-テノイルクロリド (1.466g) と市販品のイッテルビウム (III) トリフルオロメタンスルホネート (620mg) を加え、60℃にて8時間攪拌した。反応混合物を実施例35と同様の方法に従って処理することにより、表題の化合物を965mg、収率44%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 3.89 (s, 3H), 6.98 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.16 (dd, $J=3.7\text{Hz}$, 4.9Hz, 1H), 7.64 (d, $J=3.7\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 218 (M^+)

実施例39 (参考例)

4-ヒドロキシフェニル 2-チエニル ケトン

実施例38で得た4-メトキシフェニル 2-チエニル ケトン (804mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (30ml) に溶解し、ナトリウムチオメトキシド (645mg) を加え、アルゴン雰囲気下5時間還流した。反応混合物を実

施例33と同様の方法に従って分画し、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥の後、減圧下溶媒留去後得られた残渣をクロロホルムで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を702mg、収率93%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 6.84 (brs, 1H), 6.93 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.14 (dd, $J=3.7\text{ Hz}$, 4.9 Hz, 1H), 7.64 (d, $J=3.7\text{ Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 7.83 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 204 (M^+)

実施例40

{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル} (2-チエニル) メタノン (36)

4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン (112mg) と実施例39で得た4-ヒドロキシフェニル 2-チエニル ケトン (102mg) を混合し、160℃中40分間攪拌した。反応混合物を実施例24と同様の方法で精製することにより、表題の化合物を34mg、収率17%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 4.04 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.65 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.20 (dd, $J=3.7\text{ Hz}$, 4.9 Hz, 1H), 7.29 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.70 (d, $J=3.1\text{ Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 8.58 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FAB-MS, m/z) : 392 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例41

(4-クロロフェニル) {4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル} メタノン (37)

4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン (112mg) と市販品の4-クロロフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン (349mg) を混合し、180℃中20分間攪拌した。反応混合物をクロロホルム/酢酸エチル (5/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を26mg、収率12%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90MHz) : δ 4.03 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.66 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.19~7.34 (m, 2H), 7.44~7.56 (m, 4H), 7.71~7.99 (m, 4H), 8.58 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 419 (M^+)

実施例42

(4-フルオロフェニル) {4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル} メタノン (38)

4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン (112mg) と市販品の4-フルオロフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン (324mg) を混合し、170℃中20分間攪拌した。反応混合物を実施例41と同様の方法で精製することにより、表題の化合物を114mg、収率57%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 4.04 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.65 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.47 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.

8.6 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=8.5$ Hz, 1H),
7.90 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 8.58 (d, $J=4.9$ Hz, 1H)
質量分析値 (FD-MS, m/z) : 403 (M^+)

実施例43

{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} (フェニル) メタノン (39)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (91 mg) と市販品の4-ヒドロキシベンゾフェノン (243 mg) を混合し、180℃中30分間攪拌した。反応混合物を実施例31と同様の方法で精製することにより、表題の化合物を38 mg、収率24%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.66 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.31~7.99 (m, 11H), 8.57 (d, $J=5.3$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 385 (M^+)

実施例44 (参考例)

3, 5-ジメトキシトルエン

アセトニトリル (200 ml) に市販品のオルシノール (5.77 g) を溶解させ、ジメチル硫酸 (8.47 ml) と炭酸カリウム (12.3 g) を加えて、2.5時間還流した。反応混合物を氷水にあげ、クロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣をヘキサン/酢酸エチル (5/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を5.04 g、収率82%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 2.30 (s, 3H),

3. 76 (s, 6H), 6. 30 (s, 1H), 6. 37 (s, 2H)

実施例45 (参考例)

2, 6-ジメトキシ-4-メチルフェニル 4-メトキシフェニル ケトン

無水テトラヒドロフラン (10 ml) に実施例44で得た3, 5-ジメトキシトルエン (1. 00 g) を溶解し、窒素雰囲気下-45℃中市販品の2. 5Mのn-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 (2. 90 ml) を加えた後、30分間撹拌した。更に、市販品の4-メトキシベンゾイルクロリド (1. 23 g) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し、-45℃中でゆっくり加えた。1時間室温中で撹拌後、反応混合物を水とクロロホルムで分画し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒留去後得られた残渣をヘキサン/酢酸エチル (5/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を384 mg、収率20%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 2. 40 (s, 3H), 3. 69 (s, 6H), 3. 85 (s, 3H), 6. 43 (s, 2H), 6. 89 (d, $J=9. 2\text{ Hz}$, 2H), 7. 82 (d, $J=9. 2\text{ Hz}$, 2H)

実施例46 (参考例)

2, 6-ジヒドロキシ-4-メチルフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン

無水塩化メチレン (10 ml) に実施例45で得た2, 6-ジメトキシ-4-メチルフェニル 4-メトキシフェニル ケトン (321 mg) を溶解し、氷冷中市販品のトリブロモボラン (349 ml) をゆっくり加えた後、室温中で一晩撹拌した。反応混合物を氷水にあげ、酢酸エチルで分画後、酢酸エチル層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒

留去後、残渣をヘキサン／酢酸エチルで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を87mg、収率68%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 2.16 (s, 3H), 6.16 (s, 2H), 6.79 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.56 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H)

実施例47

(2, 6-ジヒドロキシ-4-メチルフェニル) {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} メタノン (42)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (61mg) と実施例46で得た2, 6-ジヒドロキシ-4-メチルフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン (100mg) をジエチレングリコールジメチルエーテル (0.5ml) に溶解させ、170℃中20分間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画し、クロロホルム層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後、残渣をクロロホルム／メタノール (100/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を32mg、収率27%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO , 500MHz) :
 δ 2.18 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.20 (s, 2H) 6.68 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H),
 7.32 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.82 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H),
 8.54 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 432 ($M^+ + 1$)

実施例48 (参考例)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (1.84 g) と市販品の4-ニトロフェノール (3.42 g) を混ぜ、170℃にて50分間攪拌した。室温まで放冷した後、反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧化溶媒を留去後、残渣をクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を4.54 g、収率89%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 4.01 (s, 3H),
4.06 (s, 3H), 6.69 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 7.27 (d,
 $J=9.1\text{ Hz}$, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.
32 (d, $J=9.1\text{ Hz}$, 2H), 8.62 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 326 (M^+)

実施例49 (参考例)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン

6, 7-ジメトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン (1.00 g) をN, N-ジメチルホルムアミド/酢酸エチル (30 ml / 15 ml) に溶解し、10%水酸化パラジウム-炭素 (69 mg) を加え、水素雰囲気下室温にて17時間攪拌した。反応液をセライトを用いて濾過した。母液を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去し、表題の化合物を799 mg、収率88%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500MHz) : δ 4.00 (s, 3H),
4.00 (s, 3H), 6.47 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 6.82 (d,

$J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H), 6.96 (d, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 296 (M^+)

実施例50

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} - 3-ピリジンカルボキサミド (61)

6, 7-ジメトキシ-4- (4-アミノフェノキシ) キノリン (57mg) と市販品のニコチン酸 (37mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解した後、1-エチル-3- (3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (79mg) を加え、室温にて5時間攪拌した。反応混合物を水と酢酸エチルで分画し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧化溶媒を留去することにより得られた結晶化物をエーテルで洗浄し、表題の化合物を47mg、収率61%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.49 (d, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.47 (dd, $J = 4.9$, 7.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 1H), 8.26 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 8.49 (d, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 1H), 8.79 (d, $J = 3.7 \text{ Hz}$, 1H), 9.13 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 401 (M^+)

実施例51

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} -
(3, 4-ジメトキシフェニル) カルボキサミド (62)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (56mg) と市販品の3, 4-ジメトキシ安息香酸 (60mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解し、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (81mg) を加え、室温にて22時間攪拌した。反応混合物を水と酢酸エチルで分画し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧化溶媒を留去後、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を7mg、収率8%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 3.87 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.48 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 6.63 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.18 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.76 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 8.48 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 460 (M^+)

実施例52

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} -
シクロヘキサンカルボキサミド (63)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (52mg) と市販品のシクロヘキサンカルボン酸 (46mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解し、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カ

ルボジイミド塩酸塩 (84 mg) を加え、室温にて22時間攪拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を45 mg、収率64%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 1.30 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.43 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.63 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 8.47 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 406 (M^+)

実施例53

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} -
2-フランカルボキサミド (64)

6, 7-ジメトキシ-4- (4-アミノフェノキシ) キノリン (55 mg) と市販品の2-フランカルボン酸 (32 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、1-エチル-3- (3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (91 mg) を加え、室温にて22時間攪拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を35 mg、収率48%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.49 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 6.57 (d, $J=1.8, 8.7\text{ Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.28 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.77 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.49 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 390 (M^+)

実施例 54

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} -
3-チオフェンカルボキサミド (65)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (54 mg) と市販品の 3-チオフェンカルボン酸 (44 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (82 mg) を加え、室温にて 31 時間攪拌した後、実施例 51 と同様の操作によって精製し、表題の化合物を 41 mg、収率 55% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.02 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.46 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.55 (d, $J=1.2\text{ Hz}$, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.73 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 8.05 (dd, $J=1.2, 3.1\text{ Hz}$, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.47 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 406 (M^+)

実施例 55

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} -
(4-ニトロフェニル) カルボキサミド (66)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (110 mg) と市販品の 4-ニトロ安息香酸 (100 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解し、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (176 mg) を加え、室温にて 22 時間攪拌した後、実施例

50と同様の操作によって精製し、表題の化合物を126mg、収率77%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.49 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.93 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 8.21 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 8.39 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 8.48 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 10.7 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 445 (M^+)

実施例56

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} -
(N, N-ジメチルアミノフェニル) カルボキサミド (67)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (51mg) と市販品の4-ジメチルアミノ安息香酸 (44mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解し、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (83mg) を加え、室温にて16時間攪拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を7mg、収率10%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 3.06 (s, 6H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.48 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 6.71 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.17 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.74 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.81 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.49 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 443 (M^+)

実施例57

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} -
(4-アセチルフェニル) カルボキサミド (68)

6, 7-ジメトキシ-4- (4-アミノフェノキシ) キノリン (54 mg) と市販品の4-アセチル安息香酸 (46 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、1-エチル-3- (3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (87 mg) を加え、室温にて22時間攪拌した後、実施例50と同様の操作によって精製し、表題の化合物を43 mg、収率53%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) : δ 2.66 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.48 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.94 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 8.10 (m, 4H), 8.48 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 10.6 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 442 (M^+)

実施例58

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} -
(4-ブチルフェニル) カルボキサミド (69)

6, 7-ジメトキシ-4- (4-アミノフェノキシ) キノリン (54 mg) と市販品の4-ブチル安息香酸 (54 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、1-エチル-3- (3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (85 mg) を加え、室温にて22時間攪拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を65 mg、収率78%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 0.95 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.38 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 2.69 (t, J

= 8.0 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.48 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.30 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.82 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.49 (d, J=5.5 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 456 (M⁺)

実施例59

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} - (4-アミノフェニル) カルボキサミド (70)

{4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} (4-ニトロフェニル) カルボキサミド (100mg) をN, N-ジメチルホルムアミド/酢酸エチル (9ml/5ml) に溶解し、10%パラジウム-炭素 (69mg) を加え、水素雰囲気下室温にて22時間攪拌した。反応液をセライトを用いて濾過した後、母液を減圧下溶媒留去し、得られた残渣をクロロホルム/アセトンで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を85mg、収率91%で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.75 (br s, 2H), 6.46 (d, J=4.9 Hz, 1H), 6.61 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.22 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.89 (d, J=9.2 Hz, 2H), 8.46 (d, J=5.5 Hz, 1H), 9.90 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 415 (M⁺)

実施例60

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} -
4-ピリジンカルボキサミド (71)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (53mg) と市販品のイソニコチン酸 (45mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解し、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (98mg) を加え、室温にて62時間攪拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を22mg、収率31%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.48 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.88 (d, $J=4.3\text{Hz}$, 2H), 7.92 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 8.48 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 8.80 (d, $J=4.3\text{Hz}$, 2H), 10.6 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 401 (M^+)

実施例61

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} -
2-チオフェンカルボキサミド (72)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (50mg) と市販品の2-チオフェンカルボン酸 (46mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解し、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (99mg) を加え、室温にて62時間攪拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を37mg、収率54%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 4.02 (s, 3H),

4. 04 (s, 3H), 6. 46 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7. 11 (m, 1H), 7. 17 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7. 40 (s, 1H), 7. 55 (m, 1H), 7. 56 (s, 1H), 7. 73 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7. 73 (m, 1H), 8. 38 (s, 1H), 8. 48 (d, $J=4.9$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 406 (M^+)

実施例62

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} -4-ビフェニルカルボキサミド (73)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (52 mg) をトリエチルアミン/塩化メチレン (3 ml / 2 ml) に懸濁し、市販品のビフェニルカルボン酸クロリド (80 mg) を加え、室温にて25時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去し、得られた残渣をクロロホルム/アセトンで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、得られた結晶をさらにアセトンで洗うことにより表題の化合物を9 mg、収率10%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 3. 95 (s, 3H), 3. 95 (s, 3H), 6. 48 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7. 28 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7. 40 (s, 1H), 7. 43 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7. 50~7. 53 (m, 3H), 7. 77 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7. 85 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7. 96 (m, 2H), 8. 08 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 8. 48 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 10. 4 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 476 (M^+)

実施例 63

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} -
(4-ブトキシフェニル) カルボキサミド (74)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (52mg) を
トリエチルアミン/塩化メチレン (3ml/2ml) に懸濁し、市販品の4-ブ
トキシ安息香酸クロリド (0.07ml) を加え、室温にて30時間攪拌した後、
実施例62と同様の操作によって精製し、表題の化合物を34mg、収率41%
で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 0.99 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H), 1.52 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.47 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 6.95 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.18 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.74 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.86 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.49 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 472 (M^+)

実施例 64

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} -
(4-ブロモフェニル) カルボキサミド (75)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (52mg) と
市販品の4-ブロモ安息香酸 (78mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (2
ml) に溶解し、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジ

イミド塩酸塩 (102 mg) を加え、室温にて17時間攪拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を43 mg、収率52%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.07 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.53 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.65 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.84 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.86 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 8.41 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 478 (M^+), 480 ($M^+ + 2$)

実施例65

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} - (4-メトキシカルボニルフェニル) カルボキサミド (76)

6, 7-ジメトキシ-4- (4-アミノフェノキシ) キノリン (100 mg) と市販品のモノメチルテレフタル酸 (130 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解し、1-エチル-3- (3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (227 mg) を加え、室温にて18時間攪拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を99 mg、収率64%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 3.98 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.49 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.76 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.97 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 8.18 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 8.49 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 458 (M^+)

実施例66

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} -
2-ピリジンカルボキサミド (77)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (50 mg) と市販品のピコリン酸 (42 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (123 mg) を加え、室温にて19時間攪拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を38 mg、収率56%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.06 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.49 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.89 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.94 (m, 1H), 8.33 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 8.50 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 8.64 (dd, $J=1.8, 4.9\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 401 (M^+)

実施例67

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} -
(4-ヒドロキシカルボニルフェニル) カルボキサミド (78)

{4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} - (4-メトキシカルボニルフェニル) カルボキサミドをメタノール (3 ml) に溶解し、33%水酸化カリウム水溶液 (1.5 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで2回洗浄し、希塩酸で水層を中和した後クロロホルムで2

回抽出した。クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒留去し、表題の化合物を34mg、収率45%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) : δ 3.93 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.47 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.92 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 8.07 (m, 4H), 8.47 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 10.5 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 444 (M^+)

実施例68

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} -シクロペンタンカルボキサミド (79)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (53mg) と市販品のシクロペンタンカルボン酸 (66mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解し、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (110mg) を加え、室温にて17時間攪拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を35mg、収率50%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 1.64 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.91 (m, 4H), 2.75 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.44 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 7.13 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.65 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 8.47 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H),

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 392 (M^+)

実施例69

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} -
アダマンタンカルボキサミド (81)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (51mg) と市販品のアダマンタンカルボン酸 (110mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解し、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (107mg) を加え、室温にて15時間攪拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を13mg、収率17%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 1.82 (m, 6H),
2.00 (m, 6H), 2.13 (m, 3H), 4.05 (s, 3H),
4.05 (s, 3H), 6.44 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 7.15 (d,
 $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.
64 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 8.46 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H),
質量分析値 (FD-MS, m/z) : 458 (M^+)

実施例70

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} -
(4-アセトキシフェニル) カルボキサミド (80)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (110mg) と市販品の4-アセトキシ安息香酸 (207mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (6ml) に溶解し、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (223mg) を加え、室温にて7時間攪拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を123mg、収率72%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 2.35 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.49 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 7.21 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.25 (d, $J=9.1\text{ Hz}$, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.73 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.93 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 8.50 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H),

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 458 (M^+)

実施例 71

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} -2- (6-アセトキシナフチル) カルボキサミド (82)

6, 7-ジメトキシ-4- (4-アミノフェノキシ) キノリン (51mg) と市販品の 6-アセトキシ-2-ナフトエ酸 (121mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解し、1-エチル-3- (3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (124mg) を加え、室温にて 13 時間攪拌した後、実施例 51 と同様の操作によって精製し、表題の化合物を 66mg、収率 75% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) : δ 2.38 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.49 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.30 (dd, $J=2.4, 9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.61 (d, $J=1.8\text{ Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.86 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.94 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.49 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 508 (M^+)

実施例72

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} -
(4-ヒドロキシフェニル) カルボキサミド (83)

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} -
(4-アセトキシフェニル) カルボキサミド (103mg) をメタノール (4ml)
に溶解し、35%水酸化カリウム水溶液 (2ml) を加え、室温で5時間攪
拌した。反応混合物を酢酸エチル/水で分画し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗
浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた結晶
をエーテルで洗浄し、表題の化合物を77mg、収率82%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) : δ 3.94 (s, 3H),
3.95 (s, 3H), 6.46 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 6.87 (d,
 $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.24 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.39
(s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.87 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H),
7.90 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 8.47 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H),
10.1 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 417 ($M^+ + 1$)

実施例73

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} -
2- (6-ヒドロキシナフチル) カルボキサミド (84)

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} -
2- (6-アセトキシナフチル) カルボキサミド (47mg) をメタノール (4
ml) に溶解し、35%水酸化カリウム水溶液 (2ml) を加え、室温で5時間

攪拌した後、実施例72と同様の操作によって精製し、表題の化合物を37mg、収率86%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500MHz) : δ 3.95 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.49 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.27 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.80 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.92~7.98 (m, 4H), 8.47~8.48 (m, 2H), 10.0 (brs, 1H), 10.4 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 467 ($M^+ + 1$)

実施例74

N-(4-メトキシフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} ウレア (43)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (53mg) をトルエン (3ml) に加熱溶解した後、4-メトキシフェニルイソシアネート (0.2ml) を加え、30分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を54mg、収率68%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500MHz) : δ 3.72 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.44 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.19 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.37 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.58 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 8.46 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.73 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 445 (M^+)

実施例 75

N-(4-フルオロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]フェニル}ウレア (44)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (54 mg) をトルエン (3 ml) に加熱溶解した後、4-フルオロフェニルイソシアネート (0.2 ml) を加え、70 分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を 38 mg、収率 48% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.44 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.59 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 8.45 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.79 (s, 1H) 質量分析値 (FD-MS, m/z) : 433 (M^+)

実施例 76

N-(4-ブロモフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]フェニル}ウレア (45)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (52 mg) をトルエン (3 ml) に加熱溶解した後、4-ブロモフェニルイソシアネート (0.2 ml) を加え、50 分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を 56 mg、収率 64% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.44 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.45 (m, 4H), 7.51 (s, 1H), 7.59 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 8.46 (d, J

= 5.5 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.86 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 493 (M^+), 495 ($M^+ + 2$)

実施例 77

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} -
N' - (4-ニトロフェニル) ウレア (46)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (103 mg) をトルエン (10 ml) に加熱溶解した後、4-ニトロフェニルイソシアネート (366 mg) を加え、60分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を141 mg、収率88%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.45 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.62 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 8.20 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 8.46 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.49 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 460 (M^+)

実施例 78

N - (4-ブチルフェニル) - N' - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} ウレア (47)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (50 mg) をトルエン (3 ml) に加熱溶解した後、4-ブチルフェニルイソシアネート (0.2 ml) を加え、26分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表

題の化合物を36mg、収率45%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$, 500MHz) : δ 0.93 (m, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.49 (m, 1H), 7.14 (m, 4H), 7.33~7.62 (m, 6H), 8.39 (m, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 471 (M^+)

実施例79

N-(4-アミノフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]フェニル}ウレア(48)

N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]フェニル}-N'-(4-ニトロ)フェニルウレア(111mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(7ml)に溶解し、10%水酸化パラジウム-炭素(100mg)を加え、水素雰囲気下室温にて22時間攪拌した。反応液をセライトを用いて濾過した後、母液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去し、表題の化合物を66mg、収率63%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.74 (br s, 2H), 6.43 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.55 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.45 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 430 (M^+)

実施例80

N - (4 - アセチルフェニル) - N' - {4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] フェニル} ウレア (49)

6, 7 - ジメトキシ - 4 - (4 - アミノフェノキシ) キノリン (51 mg) をトルエン (3 ml) に加熱溶解した後、4 - アセチルフェニルイソシアネート (210 mg) を加え、20 分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 50 mg、収率 64% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$, 500 MHz) : δ 2.59 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.50 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.58 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 8.40 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 457 (M^+)

実施例81

N - {4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] フェニル} - N' - (4 - フェノキシフェニル) ウレア (50)

6, 7 - ジメトキシ - 4 - (4 - アミノフェノキシ) キノリン (53 mg) をトルエン (3 ml) に加熱溶解した後、4 - フェノキシフェニルイソシアネート (0.2 ml) を加え、30 分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 55 mg、収率 60% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$, 500 MHz) : δ 4.46 (s,

3H), 4.46 (s, 3H), 6.51 (m, 1H), 6.98~7.62 (m, 15H), 8.40 (m, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 507 (M^+)

実施例82

N-(4-イソプロピルフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]フェニル}ウレア (51)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (51mg) をトルエン (3ml) に加熱溶解した後、4-イソプロピルフェニルイソシアネート (0.2ml) を加え、26分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を70mg、収率90%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500MHz) : δ 1.18 (d, $J=6.7\text{ Hz}$, 6H), 2.82 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 6.37 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.04 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.11 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.25 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.41 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.42 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 457 (M^+)

実施例83

N-(4-トリフルオロメチルフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]フェニル}ウレア (52)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (53mg) を

トルエン (3 ml) に加熱溶解した後、4-トリフルオロメチルフェニルイソシアネート (0.2 ml) を加え、10分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を 77 mg、収率 88% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.05 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.52 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.59 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 8.40 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 483 (M^+)

実施例 84

N-(4-n-ブチルフェニル)-N'-{2-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (147)

実施例 48 において、4-ニトロフェノールにかえて 2-ニトロフェノールを用いたほかは同様に製した 6,7-ジメトキシ-4-(2-ニトロフェノキシ)キノリンを実施例 49 と同様に還元して得た、6,7-ジメトキシ-4-(2-アミノフェノキシ)キノリン (56 mg) をトルエン (3 ml) に加熱溶解した後、4-n-ブチルフェニルイソシアネート (0.2 ml) を加え、30分間加熱還流した。残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 45 mg、収率 50% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 0.89 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.22 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.96 ~

7. 01 (m, 4H), 7. 15 (b r s, 1H), 7. 28~7. 31 (m, 4H), 8. 12 (b r s, 1H), 8. 26 (d, J=4. 9Hz, 1H), 8. 58 (d, J=7. 9Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 471 (M^+)

実施例85

N-(4-n-ブチルフェニル)-N'-{3-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (91)

実施例48において、4-ニトロフェノールにかえて3-ニトロフェノールを用いたほかは同様に製した6, 7-ジメトキシ-4-(3-ニトロフェノキシ)キノリンを実施例49と同様に還元して得た、6, 7-ジメトキシ-4-(3-アミノフェノキシ)キノリン (51mg) をトルエン (3ml) に加熱溶解した後、4-n-ブチルフェニルイソシアネート (0. 2ml) を加え、50分間加熱還流した。残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を26mg、収率32%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 0. 89 (t, J=7. 3Hz, 3H), 1. 30 (m, 2H), 1. 52 (m, 2H), 2. 51 (m, 2H), 3. 95 (s, 1H), 4. 00 (s, 1H), 6. 49 (d, J=5. 5Hz, 1H), 6. 81 (d, J=8. 0Hz, 1H), 7. 04 (d, J=7. 9Hz, 2H), 7. 21~7. 30 (m, 5H), 7. 37 (s, 1H), 7. 51 (s, 1H), 7. 84 (b r s, 1H), 8. 24 (b r s, 1H), 8. 43 (d, J=4. 9Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 471 (M^+)

実施例 86

N-n-ブチル-N' - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (139)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (51 mg) をトルエン (3 ml) に加熱溶解した後、n-ブチルイソシアネート (0.2 ml) を加え、14時間加熱還流した。残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を31 mg、収率46%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 0.93 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H), 1.37 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.04 (br s, 1H), 6.44 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 6.98 (br s, 1H), 7.11 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.43 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.46 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 395 (M^+)

実施例 87

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} - (4-トリフルオロメチルフェニル) カルボキサミド (157)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (53 mg) と市販品の4-トリフルオロメタン安息香酸 (102 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解した後、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (102 mg) を加え、室温にて14時間攪拌した。反応混合物を水と酢酸エチルで分画し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄

した後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧化溶媒を留去することにより得られた結晶化物を酢酸エチルで洗浄し、表題の化合物を32mg、収率38%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.48 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.76 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.76 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 8.02 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 8.13 (br s, 1H), 8.49 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 468 (M^+)

実施例88

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} - (4-シクロヘキシルフェニル) カルボキサミド (158)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (52mg) と市販品の4-シクロヘキシル安息香酸 (109mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (3ml) に溶解した後、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (110mg) を加え、室温にて14時間攪拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を54mg、収率64%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 1.25~1.86 (m, 10H), 2.55 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.46 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.27 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.75 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.83 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 8.46 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 482 (M^+)

実施例89

N- {3- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} - (4-t-ブチルフェニル) カルボキサミド (159)

6, 7-ジメトキシ-4-(3-アミノフェノキシ) キノリン (54 mg) と市販品の4-t-ブチル安息香酸 (102 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解した後、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (106 mg) を加え、室温にて6時間攪拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を29 mg、収率35%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 1.34 (s, 9H), 4.01 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.55 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.29~7.68 (m, 7H), 7.85 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 8.48 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.59 (br s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 456 (M^+)

実施例90

N- {3- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) チオ] フェニル} - (4-t-ブチルフェニル) カルボキサミド (160)

6, 7-ジメトキシ-4-(3-アミノフェニルチオ) キノリン (62 mg) と市販品の4-t-ブチル安息香酸 (109 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解した後、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (112 mg) を加え、室温にて25時間攪拌した後、

実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を54mg、収率57%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 1.31 (s, 9H), 4.00 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 6.83 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 7.20~7.99 (m, 9H), 8.06 (m, 1H), 8.39 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 8.60 (brs, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 472 (M^+)

実施例91

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) チオ] フェニル} - (4-ブチルフェニル) カルボキサミド (161)

6, 7-ジメトキシ-4- (4-アミノフェノキシ) キノリン (62mg) と市販品の4-ブチル安息香酸 (104mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (3ml) に溶解した後、1-エチル-3- (3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (117mg) を加え、室温にて21時間攪拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を21mg、収率22%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 0.94 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 1.38 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 2.69 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.72 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.57 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.78 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.81 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.42 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 472 (M^+)

実施例92

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -
N' - (4-メチルチオフェニル) ウレア (163)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (53mg) をトルエン (3ml) に加熱溶解した後、4-メチルチオフェニルイソシアネート (0.2ml) を加え、8分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を62mg、収率76%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) : δ 2.44 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.44 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 7.19 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.23 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.44 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.58 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 8.46 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.79 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 461 (M^+)

実施例93

N - (3-エトキシカルボニルフェニル) -N' - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (164)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (53mg) をトルエン (5ml) に加熱溶解した後、3-エトキシカルボニルフェニルイソシアネート (284mg) を加え、1時間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を18mg、収率20%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 500MHz) : δ 1.38 (m, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.35 (m, 2H), 6.4

100

5 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H),
 7.40 (s, 1H), 7.47 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.47 (d,
 $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.96 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H),
 8.05 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.47 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 487 (M^+)

実施例94

N-(4-クロロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (165)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (52mg) をトルエン (5ml) に加熱溶解した後、4-クロロフェニルイソシアネート (0.2ml) を加え、1時間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を43mg、収率55%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) : δ 3.94 (s, 3H),
 3.95 (s, 3H), 6.44 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.20 (d,
 $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.32 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.38
 (s, 1H), 7.49 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.51 (s, 1H),
 7.58 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 8.46 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H),
 8.83 (brs, 1H), 8.83 (brs, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 449 (M^+), 451 (M^++2)

実施例95

N-(2-イソプロピルフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (166)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (44 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、2-イソプロピルフェニルイソシアネート (0.2 ml) を加え、80分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を14 mg、収率20%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 1.21 (m, 6H), 3.21 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.42 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 7.09~7.55 (m, 11H), 8.46 (m, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 457 (M^+)

実施例96

N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N'-フェニルウレア (167)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (51 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、フェニルイソシアネート (0.2 ml) を加え、50分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を21 mg、収率41%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.04 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.61 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.36~7.44 (m, 10H), 7.99 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.36 (m, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 431 (M^+)

実施例97

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -
N' - (2-ニトロフェニル) ウレア (168)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (83mg) をトルエン (8ml) に加熱溶解した後、4-ニトロフェニルイソシアネート (370mg) を加え、40分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を58mg、収率45%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.46 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.23 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.62 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.71 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.46 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.96 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 460 (M^+)

実施例98

N - (2-アミノフェニル) - N' - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (169)

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} - N' - (2-ニトロフェニル) ウレア (42mg) をN, N-ジメチルホルムアミド/酢酸エチル (12ml/6ml) に溶解し、20%水酸化パラジウム-炭素 (70mg) を加え、水素雰囲気下室温にて3時間攪拌した。反応液をセライトを用いて濾過した後、母液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去し、表題の化合物を39mg、収率100%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) : δ 3.94 (s, 3H),

3. 95 (s, 3H), 4. 77 (br s, 2H), 6. 44 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 6. 58 (m, 1H), 6. 75 (m, 1H), 6. 85 (m, 1H), 7. 18 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7. 34 (m, 1H), 7. 38 (s, 1H), 7. 52 (s, 1H), 7. 58 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 8. 29 (s, 1H), 8. 46 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8. 92 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 430 (M^+)

実施例99

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -
N'- (3-ニトロフェニル) ウレア (170)

6, 7-ジメトキシ-4- (4-アミノフェノキシ) キノリン (83mg) をトルエン (6ml) に加熱溶解した後、3-ニトロフェニルイソシアネート (384mg) を加え、40分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を44mg、収率34%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) : δ 3. 99 (s, 3H), 4. 04 (s, 3H), 6. 43 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7. 10 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7. 38 (m, 2H), 7. 47 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7. 57 (s, 1H), 7. 81 (m, 2H), 8. 19 (s, 1H), 8. 31 (s, 1H), 8. 46 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8. 59 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 460 (M^+)

実施例100

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} - N' - オクチルウレア (171)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (51 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、オクチルイソシアネート (0.2 ml) を加え、2時間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を32 mg、収率41%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 0.87 (m, 3H), 1.26~1.30 (m, 10H), 1.53 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.04 (m, 1H), 6.44 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.10 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.42 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.46 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 451 (M^+)

実施例101

N - (3-アミノフェニル) - N' - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (172)

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} - N' - (3-ニトロフェニル) ウレア (28 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド/酢酸エチル (5 ml/2.5 ml) に溶解し、20%水酸化パラジウム-炭素 (97 mg) を加え、水素雰囲気下室温にて3時間攪拌した。反応液をセライトを用いて濾過した後、母液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去し、表題の化合物を13 mg、収率51%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 4.02 (s, 3H),
4.03 (s, 3H), 6.41 (m, 1H), 6.41 (d, $J=5.5\text{ Hz}$,
1H), 6.61 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.05 (m, 1H),
7.09 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.43 (m,
1H), 7.47 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.
03 (s, 1H), 8.44 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 430 (M^+)

実施例102

N-アリル-N' - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]
フェニル} ウレア (173)

6, 7-ジメトキシ-4- (4-アミノフェノキシ) キノリン (50mg) を
N, N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解した後、アリルイソシアネート
(0.2ml) を加え、80℃下15時間加熱攪拌した。反応液に水を加え、酢
酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで
乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で
展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を
61mg、収率96%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 3.90 (m, 2H),
4.03 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.12 (d, $J=10.4\text{ Hz}$,
1H), 5.23 (d, $J=17.7\text{ Hz}$, 1H), 5.62 (s, 1H),
5.88 (m, 1H), 6.41 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 7.08 (d,
 $J=8.5$, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.44 (d, $J=8.5\text{ Hz}$,
2H), 7.54 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.44 (d, $J=$
5.5 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 379 (M^+)

実施例103

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -
N' - (1-ナフチル) ウレア (174)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (50mg) をトルエン (5ml) に加熱溶解した後、1-ナフチルイソシアネート (0.2ml) を加え、20分間加熱還流した。残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を41mg、収率52%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) : δ 3.95 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.45 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.21 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.48~7.65 (m, 7H), 7.92~8.15 (m, 3H), 8.46 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.20 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 465 (M^+)

実施例104

N - (2-ビフェニル) - N' - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (175)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (52mg) をトルエン (5ml) に加熱溶解した後、2-ビフェニルイソシアネート (0.2ml) を加え、30分間加熱還流した。残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を56mg、収率64%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 3.97 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.35 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.40 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.14~7.39 (m, 11H), 7.54 (s, 1H), 7.89 (brs, 1H), 8.08 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 8.33 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 491 (M^+)

実施例105

N-(4-エチルフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (188)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (51mg) をトルエン (5ml) に加熱溶解した後、4-エチルフェニルイソシアネート (0.2ml) を加え、90分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を42mg、収率56%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 1.18 (m, 3H), 2.58 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.39 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.07 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.11 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 2H), 7.25 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.42 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.43 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 443 (M^+)

実施例106

N-ベンゾイル-N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (189)

6, 7-ジメトキシ-4- (4-アミノフェノキシ) キノリン (52mg) をトルエン (5ml) に加熱溶解した後、ベンゾイルイソシアネート (0.2ml) を加え、50分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を11mg、収率15%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 4.06 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.49 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.71 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 8.04 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 8.50 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 9.53 (s, 1H), 11.04 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 443 (M^+)

実施例107

N-エトキシカルボニル-N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (190)

6, 7-ジメトキシ-4- (4-アミノフェノキシ) キノリン (52mg) をトルエン (5ml) に加熱溶解した後、エトキシカルボニルイソシアネート (0.2ml) を加え、15分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を20mg、収率28%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 1.37 (t, $J=7.3\text{Hz}$

z, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.17 (s, 3H), 4.31 (q, J=7.3 Hz, 2H), 6.70 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.72 (d, J=9.2 Hz, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.50 (d, J=6.7 Hz, 1H), 10.08 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 411 (M^+)

実施例108

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} - N' - (2-メチルフェニル) ウレア (56)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (51 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、2-メチルフェニルイソシアネート (0.2 ml) を加え、15分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を61 mg、収率82%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 2.20 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.31 (q, J=7.3 Hz, 2H), 6.40 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.05~7.20 (m, 6H), 7.39 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.60 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.45 (d, J=5.5 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 429 (M^+)

実施例109

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -
N' - (3-メチルフェニル) ウレア (55)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (51mg) をトルエン (5ml) に加熱溶解した後、3-メチルフェニルイソシアネート (0.2ml) を加え、15分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を41mg、収率56%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 2.32 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.43 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.10~7.22 (m, 6H), 7.41 (s, 1H), 7.44~7.47 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 8.46 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 429 (M^+)

実施例110

N - (2-フルオロフェニル) - N' - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (60)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (51mg) をトルエン (5ml) に加熱溶解した後、2-フルオロフェニルイソシアネート (0.2ml) を加え、15分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を54mg、収率73%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 4.01 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.44 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 6.97~

111

7.04 (m, 2H), 7.10~7.12 (m, 3H), 7.42 (s, 1H),
7.49 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.73
(s, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.48 (d,
 $J=5.5\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 433 (M^+)

実施例111

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -
N'-プロピルウレア (194)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (54 mg) を
N, N-ジメチルフォルムアミド (3 ml) に溶解した後、プロピルイソシアネ-
ート (0.2 ml) を加え、80℃下24時間加熱攪拌した。反応液に水を加え、
酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム
で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残査をクロロホルム/アセトン (10/1)
で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を
59 mg、収率84%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 0.93 (m, 3H),
1.55 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 4.02 (s, 3H),
4.02 (s, 3H), 5.47 (t, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 6.41 (d,
 $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.39
(s, 1H), 7.43 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.55 (s, 1H),
7.60 (brs, 1H), 8.44 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 381 (M^+)

112

実施例112

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -
N' - (4-フェニルカルボニルフェニル) ウレア (195)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (54 mg) をトルエン (5 ml) に懸濁し、トリフォスゲン (53 mg) を加え、20分間加熱還流した。反応液に4-アミノベンゾフェノン (85 mg) を加え、1時間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を19 mg、収率21%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.01 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.44 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.46~7.80 (m, 12H), 8.14 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.47 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 519 (M^+)

実施例113

N-ヘキシル-N' - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]
フェニル} ウレア (196)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (52 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解した後、ヘキシルイソシアネート (0.2 ml) を加え、60℃下15時間加熱攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム

で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム／アセトン（10／1）で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を63mg、収率84%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 0.85 (m, 3H), 1.25~1.47 (m, 6H), 1.50 (m, 2H), 3.26 (q, d = 6.7Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 5.68 (br s, 1H), 6.40 (d, J = 5.5Hz, 1H), 7.07 (d, J = 9.2Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.44 (d, J = 9.2Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.43 (d, J = 4.9Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 423 (M^+)

実施例114

N-(5-インダニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (197)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(51mg)をトルエン(5ml)に懸濁し、トリフォスゲン(54mg)を加え、12分間加熱還流した。反応液に4-アミノインダン(36mg)を加え、36分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム／アセトン(10／1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を13mg、収率16%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 2.04 (m, 2H), 2.82~2.86 (m, 4H), 4.01 (s, 3H), 4.03 (s, 3H)

, 6.40 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.08 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.40~7.57 (m, 6H), 8.44 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H)
 質量分析値 (FD-MS, m/z) : 455 (M^+)

実施例115

N-(3,4-ジメトキシフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (198)

3,4-ジメトキシアニリン (42mg) をトルエン (5ml) に溶解し、トリホスゲン (24mg) を加え、22分間加熱還流した。反応液に6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (51mg) (52mg) を加え、18分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を15mg、収率18%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 3.84 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.43 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 6.75~6.80 (m, 2H), 7.10 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.45 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.46 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 475 (M^+)

実施例116

N-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア(199)

3,4-エチレンジオキシアニリン(80mg)をトルエン(5ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.5ml)を加えた後トリホスゲン(50mg)を加え、1時間加熱還流した。反応液に6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(52mg)を加え、100分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を62mg、収率74%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.19~4.21 (m, 4H), 6.43 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 6.74~6.78 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.17 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.56 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 8.45 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.69 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 473 (M^+)

実施例117

N-メチル-N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア(200)

無水酢酸(0.27ml)にギ酸(0.13ml)を加え、60℃下2時間加熱攪拌した。反応液にテトラヒドロフラン(8ml)に溶解した6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(303mg)を加え、室温にて

45分間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残査をクロロホルム／アセトン（10／1）で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、6, 7-ジメトキシ-4-(4-ホルミルアミノフェノキシ)キノリンを327mg得た。

この6, 7-ジメトキシ-4-(4-ホルミルアミノフェノキシ)キノリン（317mg）をテトラヒドロフラン（9ml）に溶解し、水素化アルミニウムリチウム（181mg）を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残査をクロロホルム／アセトン（10／1）で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、6, 7-ジメトキシ-4-(4-メチルアミノフェノキシ)キノリンを239mg得た。

この6, 7-ジメトキシ-4-(4-メチルアミノフェノキシ)キノリン（49mg）をトルエン（5ml）に加熱溶解した後、4-メトキシフェニルイソシアネート（0.2ml）を加え、12時間加熱還流した。残査をクロロホルム／アセトン（10／1）で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を47mg、収率51%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 3.38 (s, 3H),
3.77 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H),
6.14 (br s, 1H), 6.59 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 6.82
(d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.21 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H),
7.29 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.44 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H),
7.45 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.55 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 459 (M^+)

実施例118

N-メチル-N-フェニル-N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノ
リル) オキシ] フェニル} ウレア (201)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (72 mg) をトルエン (7 ml) に懸濁し、トリホスゲン (52 mg) を加え、3時間加熱還流した。反応液にN-メチルアニリン (0.05 ml) を加え、1時間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を48 mg、収率46%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 3.37 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.32 (br s, 1H), 6.41 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 7.07 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.37~7.53 (m, 8H), 7.54 (s, 1H), 8.45 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 429 (M^+)

実施例119

N-メチル-N-(4-メトキシフェニル)-N' -メチル-N' - {4-
[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (202)

N-(4-メトキシフェニル)-N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (99 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (42 mg) を加え、室温にて20

分間攪拌した後ヨウ化メチル (0.03 ml) を加え、同温度下1時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を91 mg、収率87%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 3.23 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.27 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.53 (d, $J=4.9$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 473 (M^+)

実施例120 (参考例)

3, 4-ジクロロフェニル4-メトキシフェニルケトン

市販品のニトロメタン (10 ml) 中、市販品のアニソール (1.081 g) と市販品の3, 4-ジクロロベンゾイルクロリド (2.095 g) と市販品のイッテルビウム(III) トリフルオロメタンスルホネート (620 mg) を加え、60℃にて8時間攪拌した。反応混合物を水とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/酢酸エチルで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を270 mg、収率10%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 3.90 (s, 3H), 6.98 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.58 (d,

$J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.84 (d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 280 (M^+), 282 ($M^+ + 2$)

実施例121 (参考例)

3, 4-ジクロロフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン

実施例120で得た3, 4-ジクロロフェニル 4-メトキシフェニル ケトン (235 mg) をジクロロメタン (2 ml) に溶解し、氷冷下 1.0 M ボロントリブロミド-ジクロロメタン溶液 (7 ml) を加え、室温中2晩攪拌した後反応混合物を氷水へあけ、水とクロロホルムで分画した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン/酢酸エチルで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 173 mg 、収率 77% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) : $\delta 6.91$ (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.62 (dd, $J = 1.8, 8.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.80 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 10.55 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 266 (M^+), 268 ($M^+ + 2$)

実施例122

{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} (3, 4-ジクロロフェニル) メタノン (177)

アルゴン気流下、実施例121で得た3, 4-ジクロロフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン (154 mg) と4-ジメチルアミノピリジン (77 mg) をキシレン (5 ml) 中へ入れ室温中攪拌した。3時間後4-クロロ-6, 7-

ジメトキシキノリン (129 mg) を加え、21 時間加熱還流した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン/アセトン (2/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 81 mg、収率 31% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.03 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.68 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.60 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J=1.8, 8.6$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J=4.9$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 453 (M^+), 455 ($M^+ + 2$)

実施例 123 (参考例)

4-(4-ヒドロキシベンゾイル)ベンゾニトリル

実施例 22 で得た 4-トリ-*n*-ブチルチン-1-メトキシメチルフェノール (1.282 g) と市販品の 4-シアノベンゾイルクロリド (497 mg) をクロロホルム (5 ml) に溶解し、市販品のビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド (8 mg) を入れ、11 時間加熱還流した。反応混合物を実施例 23 と同様の方法で分画する事により得るエーテル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得た残渣 (859 mg) をテトラヒドロフラン (2 ml) に溶解させ、水 (5 ml) と 6N 塩酸水溶液 (12 ml) を加えて 4 時間加熱還流した。反応混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/酢酸エチルで展開するシリカゲルクロマトグラフィーによ

り精製し、表題の化合物を250mg、収率37%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) : δ 6.91 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.67 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.80 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 2H), 8.01 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 10.57 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 223 (M^+)

実施例124

4- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] ベンゾイル} ベンゾニトリル (178)

アルゴン気流下、実施例123で得た4-(4-ヒドロキシベンゾイル) ベンゾニトリル (230mg) と4-ジメチルアミノピリジン (138mg) をキシレン (5ml) 中へ入れ室温中攪拌した。1時間後4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (230mg) を加え、20時間加熱還流した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン/酢酸エチルで展開の後クロロホルムで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製後、更にクロロホルム/酢酸エチル (5/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を199mg、収率47%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 4.03 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.68 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.82 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 2H), 7.90 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.91 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 8.60 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H)

122

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 410 (M^+)

実施例125 (参考例)

4-メトキシフェニル 2-メチルフェニル ケトン

市販品のニトロメタン (10 ml) 中、市販品のアニソール (1.081 g) と市販品の2-メチルベンゾイルクロリド (1.546 g) と市販品のイッテルビウム(III) トリフルオロメタンスルホネート (620 mg) を加え、60℃にて7時間攪拌した。反応混合物を実施例120と同様の方法で処理し、表題の化合物を1.679 g、収率74%で得た。

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 226 (M^+)

実施例126 (参考例)

4-ヒドロキシフェニル 2-メチルフェニル ケトン

実施例125で得た4-メトキシフェニル 2-メチルフェニル ケトン (1.660 g) をクロロホルム (10 ml) に溶解し、氷冷下1.0Mボロントリブロミド-ジクロロメタン溶液 (29 ml) を加え、室温中攪拌した。1晩攪拌後更に1.0Mボロントリブロミド-ジクロロメタン溶液 (15 ml) を加え、室温中2晩攪拌した後反応混合物を実施例121と同様の方法で処理し、表題の化合物を1.501 g、収率96%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 2.30 (s, 3H),
6.87 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.22~7.29 (m, 3H),
7.37 (td, $J=1.2, 7.3\text{ Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 212 (M^+)

実施例 1 2 7

{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} (2-メチルフェニル) メタノン (180)

アルゴン気流下、実施例 1 2 6 で得た 4-ヒドロキシフェニル 2-メチルフェニル ケトン (1. 334 g) と 4-ジメチルアミノピリジン (845 mg) をキシレン (15 ml) 中へ入れ室温中攪拌した。1 時間後 4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (1. 406 g) を加え、23 時間加熱還流した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン/酢酸エチルで展開の後クロロホルムで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製後、更にヘキサン/アセトン (2/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 1. 258 g、収率 50% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 2. 37 (s, 3H), 4. 02 (s, 3H), 4. 06 (s, 3H), 6. 65 (d, $J=4. 9\text{ Hz}$, 1H), 7. 23 (d, $J=8. 6\text{ Hz}$, 2H), 7. 25~7. 35 (m, 3H), 7. 39~7. 42 (m, 1H), 7. 45 (s, 1H), 7. 46 (s, 1H), 7. 91 (d, $J=8. 5\text{ Hz}$, 2H), 8. 57 (d, $J=5. 5\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 399 (M^+)

実施例 1 2 8

{3-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} フェニルメタノン (181)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (112 mg) と市販品の 3-ヒド

ロキシベンゾフェノン (297 mg) を混合し、170℃中10分間攪拌した後、反応混合物をヘキサン/アセトン (2/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を126 mg、収率65%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.53 (d, $J=5.3\text{ Hz}$, 1H), 7.34~7.88 (m, 11H), 8.53 (d, $J=5.3\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 385 (M^+)

実施例129 (参考例)

2-フロイル 4-ヒドロキシフェニル ケトン

実施例22で得た4-トリ-*n*-ブチルチン-1-メトキシメチルフェノール (1.282 g) と市販品の2-フロイルクロリド (392 mg) をクロロホルム (5 ml) に溶解し、市販品のビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (8 mg) を入れ、11時間還流した。反応混合物を実施例23と同様の方法で分画する事により得るエーテル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得た残渣 (662 mg) をテトラヒドロフラン (2 ml) に溶解させ、水 (5 ml) と6N塩酸水溶液 (12 ml) を加えて3時間加熱還流した。反応混合物を実施例123と同様の方法で処理し、表題の化合物を218 mg、収率39%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) : δ 6.76 (dd, $J=1.2, 3.1\text{ Hz}$, 1H), 6.91 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.33 (d, $J=3.1\text{ Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 8.06 (d, $J=1.2\text{ Hz}$, 1H), 10.39 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 188 (M^+)

実施例130

2-フロイル- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} メタノン (182)

アルゴン気流下、実施例129で得た2-フロイル 4-ヒドロキシフェニル ケトン (205mg) と4-ジメチルアミノピリジン (146mg) をキシレン (5ml) 中へ入れ室温中攪拌した。1時間後4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (244mg) を加え、20時間加熱還流した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン/酢酸エチルで展開の後クロロホルムで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製後、クロロホルム/酢酸エチル (5/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を192mg、収率47%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 4.03 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.63 (dd, $J=1.8, 3.7\text{Hz}$, 1H), 6.65 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.32 (d, $J=3.7\text{Hz}$, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.73 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.14 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 8.58 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 375 (M^+)

実施例131 (参考例)

4-メトキシフェニル 3-メチルフェニル ケトン

市販品のニトロメタン (5ml) 中、市販品のアニソール (541mg) と市販品の3-メチルベンゾイルクロリド (773mg) と市販品のスカンジウム (III)トリフルオロメタンスルホネート (49mg) を加え、60℃にて1晩攪

拌した。反応混合物を水とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/アセトンで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を635mg、収率56%で得た。

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 226 (M^+)

実施例132 (参考例)

4-ヒドロキシフェニル 3-メチルフェニル ケトン

実施例131で得た4-メトキシフェニル 3-メチルフェニル ケトン (603mg) をジクロロメタン (3ml) に溶解し、氷冷下1.0Mボロントリブロミド-ジクロロメタン溶液 (11ml) を加え、室温中攪拌した。22時間後反応混合物を実施例121と同様の方法で処理し、表題の化合物を316mg、収率56%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) : δ 2.38 (s, 3H), 6.89 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.37~7.47 (m, 4H), 7.65 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 10.42 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 212 (M^+)

実施例133

{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル} (3-メチルフェニル) メタノン (183)

アルゴン気流下、実施例132で得た4-ヒドロキシフェニル 3-メチルフェニル ケトン (307mg) と4-ジメチルアミノピリジン (194mg) をキシレン (5ml) 中へ入れ室温中攪拌した。1時間後4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン (324mg) を加え、23時間加熱還流した。反応混合物を

実施例122と同様の方法で処理し、表題の化合物を262mg、収率45%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 2.44 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.66 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.38 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.59 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.93 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 8.57 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 399 (M^+)

実施例134 (参考例)

4-ヒドロキシフェニル 4-ニトロフェニル ケトン

実施例22で得た4-トリ-*n*-ブチルチン-1-メトキシメチルフェノール (1.282g) と市販品の4-ニトロベンゾイルクロリド (557mg) をクロロホルム (5ml) に溶解し、市販品のビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (8mg) を入れ、23時間加熱還流した。反応混合物を実施例23と同様の方法で分画する事により得るエーテル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得た残渣 (1.047g) をテトラヒドロフラン (4ml) に溶解させ、水 (5ml) と6N塩酸水溶液 (15ml) を加えて1晩加熱還流した。反応混合物を実施例123と同様の方法で処理し、表題の化合物を398mg、収率55%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) : δ 6.92 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.69 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.89 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 8.36 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 10.62

(s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 243 (M^+)

実施例135

{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} (4-ニトロフェニル) メタノン (184)

アルゴン気流下、実施例134で得た4-ヒドロキシフェニル 4-ニトロフェニル ケトン (370mg) と4-ジメチルアミノピリジン (204mg) をキシレン (5ml) 中へ入れ室温中攪拌した。1時間後4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (340mg) を加え、23時間加熱還流した。反応混合物を実施例130と同様の方法で処理し、表題の化合物を238mg、収率36%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 4.03 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.69 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.93 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.96 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 8.37 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 8.60 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 430 (M^+)

実施例136 (参考例)

4-ヒドロキシフェニル 3, 4-メチレンジオキシフェニル ケトン

実施例22で得た4-トリ-n-ブチルチン-1-メトキシメチルフェノール (1.282g) と市販品のピペロニロイルクロリド (664mg) をクロロホルム (5ml) に溶解し、市販品のビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム

(II) クロリド (8 mg) を入れ、1 晩加熱還流した。反応混合物を実施例 2 3 と同様の方法で分画する事により得るエーテル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得た残渣 (1. 030 g) をテトラヒドロフラン (2 ml) に溶解させ、水 (5 ml) と 6 N 塩酸水溶液 (12 ml) を加えて 10. 5 時間加熱還流した。反応混合物を実施例 1 2 3 と同様の方法で処理し、表題の化合物を 212 mg、収率 29% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) : δ 6. 15 (s, 2H), 6. 88 (d, $J=8. 6\text{ Hz}$, 2H), 7. 04 (d, $J=7. 9\text{ Hz}$, 1H), 7. 21 (d, $J=1. 2\text{ Hz}$, 1H), 7. 24 (dd, $J=1. 8, 7. 9\text{ Hz}$, 1H), 7. 62 (d, $J=9. 2\text{ Hz}$, 2H), 10. 34 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 242 (M^+)

実施例 1 3 7

{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} (3, 4-メチレンジオキシフェニル) メタノン (185)

アルゴン気流下、実施例 1 3 6 で得た 4-ヒドロキシフェニル 3, 4-メチレンジオキシフェニル ケトン (202 mg) と 4-ジメチルアミノピリジン (112 mg) をキシレン (2 ml) 中へ入れ室温中攪拌した。1 時間後 4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (187 mg) を加え、20 時間加熱還流した。反応混合物を実施例 1 2 4 と同様の方法で処理し、表題の化合物を 135 mg、収率 38% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4. 04 (s, 3H), 4. 06 (s, 3H), 6. 09 (s, 2H), 6. 64 (d, $J=4. 9\text{ Hz}$, 1H), 6. 89 (d, $J=7. 9\text{ Hz}$, 1H), 7. 26 (d, $J=8. 5\text{ Hz}$

z, 2H), 7.38 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J=1.8, 7.9$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.88 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 8.57 (d, $J=4.9$ Hz, 1H)
質量分析値 (FD-MS, m/z) : 429 (M^+)

実施例138 (参考例)

3-トリフルオロメチルフェニル 4-メトキシフェニル ケトン

市販品のニトロメタン (10 ml) 中、市販品のアニソール (1.081 g) と市販品の3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド (2.086 g) と市販品のイッテルビウム (III)トリフルオロメタンスルホネート (620 mg) を加え、60℃にて1晩攪拌した。反応混合物を実施例120と同様の方法で処理し、表題の化合物を719 mg、収率26%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 3.91 (s, 3H), 6.99 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.60~7.64 (m, 1H), 7.80~7.83 (m, 1H), 7.82 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.93~7.94 (m, 1H), 8.01 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 280 (M^+)

実施例139 (参考例)

3-トリフルオロメチルフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン

実施例138で得た3-トリフルオロメチルフェニル 4-メトキシフェニル ケトン (657 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (35 ml) に溶解し、ナトリウムチオメトキシド (411 ml) を加え、アルゴン気流下7時間加熱還流した。反応混合物を実施例33と同様の方法で処理し、表題の化合物を454 mg、収率73%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 5.85 (s, 1H),
 6.94 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.62 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H)
 , 7.78 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.83 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1
 H), 7.93 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 8.01 (s, 1H)

実施例140

(3-トリフルオロメチルフェニル) {4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}メタノン (186)

アルゴン気流下、実施例139で得た3-トリフルオロメチルフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン (432mg) と4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン (363mg) をジエチレングリコールジメチルエーテル (10ml) に溶解させ、160℃中11時間加熱還流した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン/酢酸エチルで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製の後、更にクロロホルム/酢酸エチル (5/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を204mg、収率28%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 4.03 (s, 3H),
 4.07 (s, 3H), 6.69 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 7.30 (d,
 $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.66 (t, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H),
 7.87 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H),
 8.00 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H), 8.08 (s, 1H),
 8.60 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 453 (M^+)

実施例141 (参考例)

4-シクロヘキシルカルボニル-1-メトキシベンゼン

市販品のニトロメタン (5 ml) 中、市販品のアニソール (0.5 ml) と市販品のシクロヘキサンカルボニルクロリド (0.63 ml) と市販品のイッテルビウム(III) トリフルオロメタンスルホネート (288 mg) を加え、60℃にて3時間攪拌した。反応混合物を水とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒留去して得た残渣をクロロホルムで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を517 mg、収率51%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 1.21~1.88 (m, 10H), 3.19~3.25 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 6.93 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J=9.2$ Hz, 2H)

質量分析値 (FAB-MS, m/z) : 219 ($M^+ + 1$)

実施例142 (参考例)

4-シクロヘキシルカルボニル-1-ヒドロキシベンゼン

実施例141で得た4-シクロヘキシルカルボニル-1-メトキシベンゼン (517 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、ナトリウムチオメトキシド (538 mg) を加え、アルゴン気流下1時間加熱還流した。反応混合物を水と酢酸エチルで分画後、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を487 mg、収率93%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 1.23~1.88 (m,

1.0 H), 3.19~3.25 (m, 1H), 6.06 (br s, 1H),
6.89 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.90 (d, J=8.6 Hz, 1H)
質量分析値 (FD-MS, m/z) : 204 (M^+)

実施例143

4-シクロヘキシルカルボニル-1-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)
オキシ]ベンゼン (187)

アルゴン気流下、実施例142で得た4-シクロヘキシルカルボニル-1-ヒ
ドロキシベンゼン (273mg) と4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン
(100mg) をジエチレングリコールジメチルエーテル (0.2ml) に溶解
させ、160℃中30分間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶
液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫
酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン/アセ
トンで展開の後、クロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラ
フィーにより精製し、表題の化合物を58mg、収率33%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 1.21~1.93 (m,
1.0H), 3.24~3.29 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.06
(s, 3H), 6.60 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J=
8.5 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.05
(d, J=8.5 Hz, 2H), 8.55 (d, J=5.5 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 392 ($M^+ + 1$)

実施例144 (参考例)

2-トリフルオロメチルフェニル 4-メトキシフェニル ケトン

市販品のニトロメタン (10ml) 中、市販品のアニソール (1.081g)

と市販品の2-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド(2.086g)と市販品のイッテルビウム(III)トリフルオロメタンスルホネート(620mg)を加え、60℃にて6時間攪拌した。反応混合物を水とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/酢酸エチルで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を1.402g、収率50%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 3.88 (s, 3H), 6.93 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.37~7.39 (m, 1H), 7.60~7.63 (m, 2H), 7.75 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.73~7.78 (m, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 280 (M^+)

実施例145 (参考例)

2-トリフルオロメチルフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン

実施例144で得た2-トリフルオロメチルフェニル 4-メトキシフェニル ケトン(1.402g)をN,N-ジメチルホルムアミド(15ml)に溶解し、ナトリウムチオメトキシド(877mg)を加え、アルゴン気流下4時間加熱還流した。反応混合物を実施例33と同様の方法で処理し、表題の化合物を

1.050g、収率79%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 5.88 (s, 1H), 6.87 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.37~7.38 (m, 1H), 7.58~7.63 (m, 2H), 7.71 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.76~7.78 (m, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 266 (M^+)

実施例146

(2-トリフルオロメチルフェニル) {4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル} メタノン (35)

アルゴン気流下、実施例145で得た2-トリフルオロメチルフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン (959mg) と4-ジメチルアミノピリジン (84mg) をキシレン (7ml) 中へ入れ室温中攪拌した。1時間後4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン (805mg) を加え、1晩加熱還流した。反応混合物を実施例130と同様の方法で処理し、表題の化合物を899mg、収率55%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 4.01 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.67 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.42~7.44 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.62~7.68 (m, 2H), 7.80~7.81 (m, 1H), 7.87 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 8.58 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 453 (M^+)

実施例147 (参考例)

4-n-ブチルフェニル 4-メトキシフェニル ケトン

市販品のニトロメタン (10ml) 中、市販品のアニソール (1.081g) と市販品の4-(n-ブチル) ベンゾイルクロリド (1.967g) と市販品のイッテルビウム(III) トリフルオロメタンスルホネート (620mg) を加え、60℃にて6時間攪拌した。反応混合物を実施例120と同様の方法で処理し、表題の化合物を863mg、収率32%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 0.95 (t, $J=7.3\text{ Hz}$

136

z, 3H), 1.38 (tq, J=7.3, 7.3 Hz, 2H), 1.64 (quint, J=7.3 Hz, 2H), 2.69 (t, J=7.3 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 6.96 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.27 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.69 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.82 (d, J=9.2 Hz, 2H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 268 (M⁺)

実施例148 (参考例)

4-n-ブチルフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン

実施例147で得た4-n-ブチルフェニル 4-メトキシフェニル ケトン (863mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (50ml) に溶解し、ナトリウムチオメトキシド (563mg) を加え、アルゴン気流下7時間加熱還流した。反応混合物を実施例33と同様の方法で処理し、表題の化合物を787mg、収率96%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 0.95 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.38 (tq, J=7.3, 7.3 Hz, 2H), 1.64 (septet, J=7.3 Hz, 2H), 2.69 (t, J=7.9 Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 6.92 (d, J=8.5, 2H), 7.28 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.69 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.77 (d, J=8.5 Hz, 2H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 254 (M⁺)

実施例149

(4-n-ブチルフェニル) {4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル} メタノン (40)

アルゴン気流下、実施例148で得た4-n-ブチルフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン (727mg) と4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン (639mg) をジエチレングリコールジメチルエーテル (10ml) に溶解させ、180℃中10時間加熱還流した。反応混合物を飽和炭酸ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン/酢酸エチルで展開の後、クロロホルムで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製後、ヘキサン/アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を400mg、収率32%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 0.95 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H), 1.38 (t q, $J=7.3, 7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.62~1.68 (m, 2H), 2.71 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.65 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 7.26 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.31 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.76 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 2H), 7.92 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 8.58 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 440 ($M^+ - 1$)

実施例150 (参考例)

3-フルオロフェニル 4-メトキシフェニル ケトン

市販品のニトロメタン (5 ml) 中、市販品のアニソール (541 mg) と市販品の3-フルオロベンゾイルクロリド (793 mg) と市販品のスカンジウム (III) トリフルオロメタンスルホネート (49 mg) を加え、60℃にて3日間攪拌した。反応混合物を水とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン/アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を585 mg、収率51%で得た。

質量分析値 (FAB-MS, m/z) : 231 ($M^+ + 1$)

実施例151 (参考例)

4-ヒドロキシフェニル 3-フルオロフェニル ケトン

実施例150で得た3-フルオロフェニル 4-メトキシフェニル ケトン (580 mg) をジクロロメタン (5 ml) に溶解し、氷冷下1.0Mボロントリブロミド-ジクロロメタン溶液 (23 ml) を加え、室温中3晩攪拌した。反応混合物を実施例121と同様の方法で処理し、表題の化合物を402 mg、収率74%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 6.91 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.44~7.49 (m, 3H), 7.57~7.61 (m, 1H), 7.68 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 10.51 (brs, 1H)

質量分析値 (FAB-MS, m/z) : 217 ($M^+ + 1$)

実施例152

{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} (3-フルオロフェニル) メタノン (176)

アルゴン気流下、実施例151で得た4-ヒドロキシフェニル 3-フルオロフェニル ケトン (373mg) と4-ジメチルアミノピリジン (232mg) をキシレン (5ml) 中へ入れ室温中攪拌した。3時間後4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (386mg) を加え、21時間加熱還流した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン/アセトンで展開の後、クロロホルムで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製後、更にクロロホルム/酢酸エチル (5/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を484mg、収率70%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 4.04 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.67 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.31~7.33 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.48~7.53 (m, 2H), 7.59~7.61 (m, 1H), 7.93 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 8.59 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 403 (M^+)

実施例153

N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル}
-N'-(2-メトキシフェニル) ウレア (113)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キナゾリン (100mg)

をトルエン (10 ml) に加熱溶解した後、2-メトキシフェニルイソシアナート (0.36 ml) を加え、40分間加熱還流した。溶媒を留去後、残渣をクロロホルム/メタノール (100/1)、次いでクロロホルム/アセトン (5/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 112 mg、収率 75% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 3.90 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.90 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.96 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.55 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 8.15 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.44 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 446 (M^+)

実施例 154

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル}
-N' - (3-メトキシフェニル) ウレア (114)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キナゾリン (100 mg) をトルエン (10 ml) に加熱溶解した後、3-メトキシフェニルイソシアナート (0.36 ml) を加え、40分間加熱還流した。溶媒を留去後、残渣をクロロホルム/メタノール (100/1)、次いでクロロホルム/アセトン (5/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 31 mg、収率 21% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 3.74 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.56 (d, $J=7.9$ Hz,

1H), 6.96 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.15~7.25 (m, 4H), 7.38 (s, 1H), 7.53~7.60 (m, 3H), 8.55 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.81 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 446 (M^+)

実施例155

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル}
-N' - (4-メトキシフェニル) ウレア (99)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キナゾリン (81 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、4-メトキシフェニルイソシアナート (0.29 ml) を加え、40分間加熱還流した。析出した個体を濾取し、トルエンで洗浄し表題の化合物を60 mg、収率49%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 3.79 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.48 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.91 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.47 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.60 (s, 1H)

質量分析値 (FAB-MS, m/z) : 447 ($M^+ + 1$)

実施例156

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル}
-N' - (2-フルオロフェニル) ウレア (116)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キナゾリン (100 mg) をトルエン (10 ml) に加熱溶解した後、2-フルオロフェニルイソシアナート

ト (0.30 ml) を加え、40 分間加熱還流した。析出した個体を濾取し、トルエンで洗浄し表題の化合物を 96 mg、収率 66% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.00~7.04 (m, 1H), 7.13~7.17 (m, 1H), 7.23~7.27 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.54~7.57 (m, 3H), 8.10~8.20 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.26 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 434 (M^+)

実施例 157

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} - N' - n-ブチルウレア (220)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キナゾリン (100 mg) をトルエン (10 ml) に加熱溶解した後、n-ブチルイソシアナート (0.29 ml) を加え、40 分間加熱還流した。溶媒を留去後、残渣をクロロホルム/アセトン (5/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 75 mg、収率 56% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 0.90 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 3H), 1.28~1.46 (m, 4H), 3.09 (q, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.23 (br s, 1H), 7.14 (d, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.58 (br s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 396 (M^+)

実施例158

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -
(4-tert-ブチルフェニル) カルボキサミド (213)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (54mg) と市販品の4-tert-ブチル安息香酸 (102mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (3ml) に溶解した後、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (106mg) を加え、室温にて6時間攪拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を29mg、収率35%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90MHz) : δ 1.36 (s, 9H), 4.05 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 6.48 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.1~8.1 (m, 11H), 8.49 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H)
質量分析値 (FD-MS, m/z) : 456 (M^+)

実施例159

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N-
メチル- (4-tert-ブチルフェニル) カルボキサミド (156)

実施例158で得られたN- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} - (4-tert-ブチルフェニル) カルボキサミド (100mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (3ml) に溶解した後、水素化ナトリウム (10mg) を加え、0℃にて1時間攪拌した後、ヨウ化メチル (31mg) を加えさらに3時間攪拌した。実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を48mg、収率46%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90MHz) : δ 1.28 (s, 9H), 3.54 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H),

6. 32 (d, $J=5.3\text{ Hz}$, 1H), 7. 0~7. 3 (m, 8H),
7. 42 (s, 1H), 7. 50 (s, 1H), 8. 47 (d, $J=5.3\text{ Hz}$,
1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 470 (M^+)

実施例160

N-(4-tert-ブチルフェニル)-(4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノ
リル)オキシ]フェニル)カルボキサミド(155)

4-(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ安息香酸(54mg)と市
販品の4-tert-ブチルアニリン(102mg)をN,N-ジメチルホルム
アミド(3ml)に溶解した後、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロ
ピル)カルボジイミド塩酸塩(106mg)を加え、室温にて6時間攪拌した後、
実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を29mg、収率35%
で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90MHz) : δ 1. 34 (s, 9H),
4. 03 (s, 3H), 4. 06 (s, 3H), 6. 57 (d, $J=5.3\text{ Hz}$,
1H), 7. 2~8. 1 (m, 11H), 8. 55 (d, $J=5.3\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 456 (M^+)

実施例161 (参考例)

2-(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)-2-(4-ブロモフェニル)ア
セトニトリル

市販の4-ブロモフェニルアセトニトリル(4.3g)をトルエン(10ml)
に溶解し、0℃に温度を下げた後、水素化ナトリウム(1.0g)を加え50℃
まで温度を上げ1時間攪拌した。次に6,7-ジメトキシ-4-クロロキノリン

(2.2 g)を加え15時間攪拌後、水を注ぎ酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をヘキサン/酢酸エチル(2/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を850 mg、収率22%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 3.66 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 5.40 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.9~7.4 (m, 6H), 8.54 (d, $J=4.6$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 382 (M^+), 384 (M^++2)

実施例162 (参考例)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-ブロモフェニルメチル)キノリン

実施例161で得られた2-(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)-2-(4-ブロモフェニル)アセトニトリル(850 mg)を60%硫酸水溶液(5 ml)に溶解し1時間加熱還流後、氷とアンモニア水の入った容器に注いだ。塩酸で中和し、塩化メチレンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/メタノール(100/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を260 mg、収率33%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 3.90 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.31 (s, 2H), 6.9~7.5 (m, 7H), 8.63 (d, $J=4.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 357 (M^+), 359 (M^++2)

実施例163 (参考例)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-トリ-*n*-ブチルスタニオフェニルメチル)
キノリン

アルゴン雰囲気下、実施例162で得られた6, 7-ジメトキシ-4-(4-
ブromoフェニルメチル)キノリン(250mg)をテトラヒドロフラン(4ml)
に溶解し-78℃まで冷却した後、2.5Mの*n*-ブチルリチウムヘキサン溶液
(0.3ml)を滴下し1時間攪拌した。次に、テトラヒドロフラン(1ml)
に溶解した塩化トリ-*n*-ブチルスズを滴下し、-78℃で2時間攪拌した。水
を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残
渣をヘキサン/酢酸エチル(3/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラ
フィーにより精製し、表題の化合物を85mg、収率22%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90MHz) : δ 0.7~1.6 (m, 27H),
3.88 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.34 (s, 2H), 7.0
~7.5 (m, 7H), 8.63 (d, $J=4.6\text{ Hz}$, 1H)

実施例164

{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) メチル] フェニル} (4-*t*-
ブチルフェニル) メタノン (162)

実施例162で得られた6, 7-ジメトキシ-4-(4-トリ-*n*-ブチルス
タニオフェニルメチル)キノリン(82mg)、市販の4-*t*-ブチルベンゾイ
ルクロリド(31mg)および触媒量のビス(トリフェニルホスフィン)パラジ
ウム(II)クロリドをクロロホルム(3ml)に溶解し、加熱還流下、15時間
攪拌した。水を加え塩化メチレンで抽出し、有機相を飽和食塩水および飽和フッ
化カリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去し、残渣
をヘキサン/酢酸エチル(2/1)で展開する薄層クロマトグラフィーにより精

製し、表題の化合物を6mg、収率10%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90MHz) : δ 1.36 (s, 9H),
3.91 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 7.0
~7.9 (m, 11H), 8.66 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (FAB-MS, m/z) : 440 ($M^+ + 1$)

実施例165

N-(4-フルオロフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} チオウレア (203)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (100mg) をトルエン (10ml) に加熱溶解した後、4-フルオロフェニルチオイソシアネート (52mg) を加え、24時間加熱還流した。溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/メタノール (100/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を32mg、収率21%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) : δ 3.93 (s, 3H),
3.95 (s, 3H), 6.50 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 7.15~
7.25 (m, 4H), 7.40 (s, 1H), 7.47~7.50 (m, 3H),
7.59 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 8.50 (d, $J=5.5\text{Hz}$,
1H), 9.80 (brs, 1H), 9.84 (brs, 1H)

質量分析値 (FAB-MS, m/z) : 450 ($M^+ + 1$)

実施例166

1-(4-フルオロフェニル)-2-シアノ-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} グアニジン (204)

実施例165で得られたN-(4-フルオロフェニル)-N'-{4-[(6,

7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} チオウレア (33mg)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (31mg)、触媒量のジイソプロピルエチルアミンを塩化メチレン (10ml) に溶解した。ここにTHF (1ml) に溶解したシアナミド (16mg) を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/メタノール (100/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を34mg、収率99%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90MHz) : δ 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.50 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 6.8~7.6 (m, 10H), 8.52 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 457 (M^+)

実施例167

N-(2-フルオロフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} チオウレア (205)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (100mg) をトルエン (10ml) に加熱溶解した後、2-フルオロフェニルチオイソシアネート (0.05ml) を加え、24時間加熱還流した。溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/メタノール (100/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を66mg、収率42%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90MHz) : δ 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.53 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.1~8.0 (m, 10H), 8.53 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (FAB-MS, m/z) : 450 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例168

1-(2-フルオロフェニル)-2-シアノ-3-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}グアニジン(206)

実施例167で得られたN-(2-フルオロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}チオウレア(42mg)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(37mg)、触媒量のジイソプロピルエチルアミンを塩化メチレン(10ml)に溶解した。ここにTHF(1ml)に溶解したシアナミド(20mg)を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/メタノール(100/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を41mg、収率99%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90MHz): δ 4.04 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.53 (d, $J=5.3\text{ Hz}$, 1H), 7.1~7.6 (m, 10H), 8.47 (d, $J=5.3\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 457 (M^+)

実施例169

N-(2-メトキシフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}チオウレア(207)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(100mg)をトルエン(10ml)に加熱溶解した後、2-メトキシフェニルチオイソシアネート(0.05ml)を加え、24時間加熱還流した。溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/メタノール(100/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を78mg、収率50%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90MHz): δ 3.86 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.52 (d, $J=5.3\text{ Hz}$,

1H), 6.9~8.1 (m, 10H), 8.52 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)

質量分析値 (FAB-MS, m/z): 462 ($M^+ + 1$)

実施例170

N-(2-メチルフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}チオウレア(209)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(80mg)をトルエン(10ml)に加熱溶解した後、2-メチルフェニルチオイソシアネート(0.04ml)を加え、24時間加熱還流した。溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/メタノール(100/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製し、表題の化合物を31mg、収率26%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90MHz): δ 2.38 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.50 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.1~7.8 (m, 10H), 8.50 (d, $J=5.3$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 445 (M^+)

実施例171

N-(3-メチルフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}チオウレア(211)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(81mg)をトルエン(10ml)に加熱溶解した後、3-メチルフェニルチオイソシアネート(0.04ml)を加え、15分間加熱還流した。溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/メタノール(100/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製し、表題の化合物を66mg、収率55%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90MHz): δ 2.40 (s, 3H),

4. 03 (s, 3H), 4. 05 (s, 3H), 6. 52 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7. 1~7. 8 (m, 10H), 8. 51 (d, $J=5.3$ Hz, 1H)
質量分析値 (FD-MS, m/z) : 445 (M^+)

実験例172

1-(2-メチルフェニル)-2-シアノ-3-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}グアニジン(210)

実施例170で得られたN-(2-メチルフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}チオウレア(24mg)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(45mg)、触媒量のジイソプロピルエチルアミンを塩化メチレン(7ml)に溶解した。ここにTHF(1ml)に溶解したシアナミド(28mg)を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/メタノール(100/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を18mg、収率76%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 2. 36 (s, 3H), 4. 03 (s, 3H), 4. 04 (s, 3H), 6. 46 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7. 30~7. 45 (m, 9H), 7. 50 (s, 1H), 8. 49 (d, $J=4.9$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 453 (M^+)

実験例173

1-(3-メチルフェニル)-2-シアノ-3-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}グアニジン(212)

実施例171で得られたN-(3-メチルフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}チオウレア(18mg)、

ジシクロヘキシルカルボジイミド (35 mg)、触媒量のジイソプロピルエチルアミンを塩化メチレン (6 ml) に溶解した。ここに THF (1 ml) に溶解したシアナミド (23 mg) を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/メタノール (100/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 19 mg、収率 95% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 2.38 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.48 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.10~7.45 (m, 9H), 7.51 (s, 1H), 8.48 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 453 (M^+)

実施例 174

4-ヒドロキシフェニル 3-トリフルオロオキシフェニル ケトン (参考例)

実施例 22 で得た 4-トリ-*n*-ブチルチン-1-メトキシメチルフェノール (1.3 g) と市販品の 4-(トリフルオロメトキシ) ベンゾイル クロロベンゾイルクロリド (674 mg) をクロロホルム (5 ml) に溶解し、市販品のビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (8 mg) を入れ、1 晩還流した。反応混合物を実施例 23 と同様の方法で分画する事により得るエーテル層を、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得た残渣 (2.0 g) をテトラヒドロフラン (4 ml) に溶解させ、水 (5 ml) と 6N 塩酸水溶液 (15 ml) を加えて 8 時間還流した。反応混合物を水とクロロホルムで分画し、クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/酢酸エチルで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 2.1 g 得た。

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 282 (M^+)

実施例175

(4-トリフルオロメトキシフェニル) {4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}メタノン (284)

実施例117で得た4-ヒドロキシフェニル 3-トリフルオロオキシフェニル ケトン (581mg) と市販品の4-ジメチルアミノピリジン (277mg) をキシレン (20ml) へ入れ、アルゴン気流下室温中攪拌した。1時間後4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン (460mg) を加え、24時間加熱還流した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン/酢酸エチルで展開した後、クロロホルムで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製後、更にクロロホルム/酢酸エチル (5/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を470mg、収率49%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 4.03 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.66 (d, $J=4.5\text{ Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.35 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.89 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.92 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 8.59 (d, $J=4.5\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 469 (M^+)

実施例176

4-メトキシフェニル 4-ヨードフェニル ケトン (参考例)

市販品のニトロメタン (10ml) 中、市販品のアニソール (1.08g) と市販品の4-ヨードベンゾイルクロリド (2.67g) と市販品のイッテルビウム (III) トリフルオロメタンスルホネート (620mg) を加え、60℃に

て1晩攪拌した。反応混合物を水とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン／酢酸エチルで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を722mg、収率21%で得た。

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 338 (M^+)

実施例177

4-ヒドロキシフェニル 4-ヨードフェニル ケトン (参考例)

実施例119で得た4-メトキシフェニル 4-ヨードフェニル ケトン (722mg) をジクロロメタン (20ml) に溶解し、氷冷下1.0Mボロントリブロミド-ジクロロメタン溶液 (9ml) を加え、室温中攪拌した。1晩後反応混合物を氷水へあけ、水とクロロホルムで分画した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン／酢酸エチルで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を380mg、収率55%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) : δ 6.89 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.44 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.65 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.92 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 10.47 (s, 1H)

質量分析値 (FAB-MS, m/z) : 325 ($M^+ + 1$)

実施例178

{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} (4-ヨードフェニル) メタノン (285)

アルゴン気流下、実施例120で得た4-ヒドロキシフェニル 4-ヨードフ

フェニル ケトン (380 mg) と 4-ジメチルアミノピリジン (158 mg) をキシレン (11 ml) 中へ入れ室温中撹拌した。2 時間後 4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (262 mg) を加え、1 晩加熱還流した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン/酢酸エチルで展開した後、クロロホルム/酢酸エチルで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製後、更にクロロホルム/酢酸エチル (5/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 459 mg、収率 77% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.03 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.66 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.54 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 8.58 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 511 (M^+)

実施例 179

4-メトキシフェニル 4-ブロモフェニル ケトン (参考例)

市販品のニトロメタン (10 ml) 中、市販品のアニソール (1.08 g) と市販品の 4-ブロモベンゾイルクロリド (2.20 g) と市販品のイッテルビウム (III) トリフルオロメタンスルホネート (620 mg) を加え、60℃にて 1 晩撹拌した。反応混合物を水とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/酢酸エチルで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化

合物を1.65g、収率57%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 3.89 (s, 3H), 6.97 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.62 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 2H), 7.62 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 2H), 7.80 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 290 (M^+), 292 (M^++2)

実施例180

4-ヒドロキシフェニル 4-ブロモフェニル ケトン (参考例)

実施例122で得た4-メトキシフェニル 4-ブロモフェニル ケトン (1.65g) をジクロロメタン (20ml) に溶解し、氷冷下1.0Mボロントリブロミド-ジクロロメタン溶液 (23ml) を加え、室温中攪拌した。1晩後反応混合物を氷水へあけ、水とクロロホルムで分画した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン/酢酸エチルで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を1.34g、収率85%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) : δ 6.90 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.61 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.66 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.74 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 10.46 (brs, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 276 (M^+), 278 (M^++2)

実施例181

{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル} (4-ブロモフェニル) メタノン (286)

アルゴン気流下、実施例123で得た4-ヒドロキシフェニル 4-ブロモフ

ェニル ケトン (1.182 g) と 4-ジメチルアミノピリジン (573 mg) をキシレン (37 ml) 中へ入れ室温中撹拌した。30分後4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン (954 mg) を加え、1晩加熱還流した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、クロロホルム/酢酸エチルで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製後、更にクロロホルム/酢酸エチル (5/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を1.574 g、収率79%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.66 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.65 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 2H), 7.70 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.90 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 8.58 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 463 (M^+), 465 ($M^+ + 2$)

実施例182

{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル} [4-(N-メチルピペラジノ)フェニル]メタノン (287)

アルゴン気流下、実施例123で得た4-ヒドロキシフェニル 4-ブロモフェニル ケトン (232 mg) をトルエン (5 ml) 中へ入れ、更に市販品のN-メチルピペラジン (61 mg)、ナトリウム *t*-ブトキシド (67 mg)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (7 mg) を加えた後、100℃中17時間撹拌した。反応混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減

圧下溶媒留去後得られた残渣を、クロロホルム／メタノール（10／1）で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を53mg、収率22%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 2.37 (s, 3H), 2.58 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 4H), 3.41 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 4H), 4.04 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.63 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.25 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.81 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.87 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 8.56 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 483 (M^+)

実施例183

{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル} [4-モルホリノフェニル] メタノン (288)

アルゴン気流下、実施例123で得た4-ヒドロキシフェニル 4-ブロモフェニル ケトン (232mg) をトルエン (5ml) 中へ入れ、更に市販品のモルホリン (52mg)、ナトリウム t-ブトキシド (67mg)、ビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (7mg) を加えた後、100℃中1晩攪拌した。反応混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、クロロホルム／酢酸エチル (5／1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を32mg、収率14%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 3.34 (t, $J=4.9\text{Hz}$

z, 4H), 3.88 (t, $J=4.9$ Hz, 4H), 4.04 (s, 3H),
4.07 (s, 3H), 6.64 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.92 (d,
 $J=9.2$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.83
(d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J=8.5$ Hz, 2H),
8.56 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.51 (s,
1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 470 (M^+)

実施例184

{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル} [4-ピ
ロリジノフェニル]メタノン (289)

アルゴン気流下、実施例123で得た4-ヒドロキシフェニル 4-ブロモフ
ェニル ケトン (232mg) をトルエン (5ml) 中へ入れ、更に市販品のピ
ロリジン (43mg)、ナトリウム t-ブトキシド (6.7mg)、ビス (トリ
フェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (7mg) を加えた後、10
0℃中1晩攪拌した。反応混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液とクロロホルムで
分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後
得られた残渣を、クロロホルム/酢酸エチル (5/1) で展開する薄層シリカゲ
ルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を45mg、収率20%で得
た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 2.05~2.08 (m, 4
H), 3.38~3.41 (m, 4H), 4.04 (s, 3H), 4.06 (s,
3H), 6.57 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 6.62 (d, $J=4.9$ Hz,
1H), 7.24 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.45 (s, 1H),
7.52 (s, 1H), 7.82 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.84 (d,

$J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 8.55 (d, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 454 (M^+)

実施例185

{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル} [4-ピペリジノフェニル]メタノン (290)

アルゴン気流下、実施例123で得た4-ヒドロキシフェニル 4-ブロモフェニル ケトン (232mg) をトルエン (5ml) 中へ入れ、更に市販品のピペリジン (51mg)、ナトリウム t-ブトキシド (67mg)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド (7mg) を加えた後、100℃中1晩攪拌した。反応混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、クロロホルム/酢酸エチル (5/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を75mg、収率32%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 1.68 (brs, 6H), 3.38~3.39 (m, 4H), 4.04 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.63 (d, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H), 7.25 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.86 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H), 8.56 (d, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 468 (M^+)

実施例186

N-(2-メトキシ-4-ビフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア(222)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(52mg)をトルエン(5ml)に懸濁し、トリエチルアミン(1ml)を加えた後、トリフォスゲン(52mg)を加え、2分間加熱還流した。反応液に2-メトキシ-4-ビフェニルアミン(103mg)を加え、13分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を89mg、収率98%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 3.67 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.44 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 6.86 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.21~7.37 (m, 4H), 7.43 (s, 1H), 7.53~7.59 (m, 5H), 7.79 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.48 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 8.53 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 521 (M^+)

実施例187

N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア(223)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(54mg)をトルエン(5ml)に懸濁し、トリエチルアミン(1ml)を加えた後、トリフ

オスゲン (53 mg) を加え、8 分間加熱還流した。反応液に 2, 6-ジイソプロピルアニリン (0.05 ml) を加え、15 分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 69 mg、収率 76% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 1.26 (m, 12H), 3.39 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.09 (brs, 1H), 6.28 (brs, 1H), 6.42 (d, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.29~7.40 (m, 5H), 7.53 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 499 (M^+)

実施例 188

N-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (224)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (104 mg) をトルエン (10 ml) に加熱溶解した後、2-クロロ-4-ニトロフェニルイソシアネート (150 mg) を加え、10 分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を 172 mg、収率 100% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.46 (d, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.

6.2 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 8.23 (m, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.46 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.84 (brs, 1H), 9.85 (brs, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 494 (M^+), 496 (M^++2)

実施例189

N-(3-クロロ-2-メトキシフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (225)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (58mg) をトルエン (5ml) に加熱溶解した後、3-クロロ-2-メトキシフェニルイソシアネート (0.1ml) を加え、22分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を75mg、収率80%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 3.73 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.47 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.01~7.06 (m, 2H), 7.15 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.52 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.16~8.19 (m, 2H), 8.50 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 479 (M^+), 481 (M^++2)

実施例190

N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (226)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (52mg) を

トルエン (5 ml) に加熱溶解した後、2-クロロ-6-メチルフェニルイソシアネート (0.1 ml) を加え、17分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を61 mg、収率74%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 2.28 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.43 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.20~7.36 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.59 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.45 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 9.03 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 463 (M^+), 465 ($M^+ + 2$)

実施例191

N-(3-クロロ-6-メトキシフェニル)-N'-(4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)ウレア (227)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (52 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、3-クロロ-6-メトキシフェニルイソシアネート (111 mg) を加え、29分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を84 mg、収率100%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 500 MHz) : δ 3.60 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.46 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.11 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.53 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.82 (s, 1H),

8.32 (m, 1H), 8.48 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 479 (M^+), 481 ($M^+ + 2$)

実施例192

N-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (228)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (52 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、4-クロロ-3-ニトロフェニルイソシアネート (224 mg) を加え、8分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を125 mg、収率75%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 3.93 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.46 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.60 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.46 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.27 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 463 (M^+), 465 ($M^+ + 2$)

実施例193

N-(2,4-ジクロロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (229)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (53 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、2,4-ジクロロフェニルイソシアネー

ト (115 mg) を加え、20 分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を 74 mg、収率 85% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.45 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.59 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.62 (m, 1H), 8.21 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.46 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 9.56 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 483 (M^+)

実施例 194

N-(2,6-ジクロロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (230)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (52 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、2,6-ジクロロフェニルイソシアネート (125 mg) を加え、12 分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を 81 mg、収率 96% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.43 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.14~7.20 (m, 2H), 7.32 (dd, $J=7.9, 7.9$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.51~7.54 (m, 3H), 7.60 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.45 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 9.09 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 483 (M^+)

実施例195

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -
N' - [1 - (1-ナフチル) エチル] ウレア (231)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (54 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、1-(1-ナフチル) エチルイソシアネート (0.05 ml) を加え、100分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を65 mg、収率72%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 1.55 (d, $J = 6.7\text{ Hz}$, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.62 (m, 1H), 6.39 (d, $J = 4.9\text{ Hz}$, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.49~7.58 (m, 7H), 7.83 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.42 (d, $J = 5.5\text{ Hz}$, 1H), 8.52 (s, 1H)
 質量分析値 (FD-MS, m/z) : 493 (M^+)

実施例196

N - (2-n-ブチルフェニル) - N' - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4
-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (232)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (119 mg) をトルエン (12 ml) に懸濁し、トリエチルアミン (2.4 ml) を加えた後、トリフォスゲン (133 mg) を加え、2分間加熱還流した。反応液に2-n-ブチルフェニルアミン (0.13 ml) を加え、10分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残査

をクロロホルム／アセトン（4／1）で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を130mg、収率69%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) : δ 0.92 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 1.32~1.40 (m, 2H), 1.50~1.57 (m, 2H), 2.59 (t, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.44 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 6.98~7.02 (m, 1H), 7.12~7.17 (m, 2H), 7.19 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.59 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.71~7.75 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.46 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 9.11 (s, 1H)
質量分析値 (FD-MS, m/z) : 471 (M^+)

実施例197

N-(3-エトキシカルボニルフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} ウレア (233)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(131mg)をトルエン(10ml)に加熱溶解し、トリエチルアミン(2ml)を加えた後、トリフォスゲン(213mg)を加え、2分間加熱還流した。反応液に3-アミノ安息香酸エチルエステル(0.1ml)を加え、7分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残査をクロロホルム／アセトン(10／1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を214mg、収率100%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 1.36 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.36 (q, J

=7.3 Hz, 2H), 6.45 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.38~7.45 (m, 4H), 7.48 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.75 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.48 (d, $J=4.9$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 487 (M^+)

実施例198

N-(2,3-ジクロロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (234)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (52 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、2,3-ジクロロフェニルイソシアネート (0.05 ml) を加え、20分間加熱還流した。反応溶液をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を84 mg、収率100%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.00 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.45 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.11~7.17 (m, 4H), 7.41 (s, 1H), 7.53 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.22 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 9.12 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 483 (M^+)

実施例199

N-(2,4-ジクロロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア(235)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(58mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解した後、2,4-ジクロロフェニルイソシアネート(93mg)を加え、20分間加熱還流した。反応溶液をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を69mg、収率73%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 4.04 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.47 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 6.98 (dd, $J=2.4, 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.19 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.52 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.56 (s, 1H), 8.40 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.50 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 483 (M^+)

実施例200

N-(3,4-ジクロロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア(236)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(51mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解した後、3,4-ジクロロフェニルイソシアネート(102mg)を加え、8分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を71mg、収率84%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) : δ 3.94 (s, 3H),

3.95 (s, 3H), 6.44 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.14~
7.24 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.38 (s, 1H),
7.50~7.52 (m, 2H), 7.59 (d, $J=9.2$ Hz, 2H),
7.88 (s, 1H), 8.46 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.92 (s,
1H), 9.00 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 483 (M^+)

実施例201

N-(3, 5-ジクロロフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-
4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (237)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (53mg) を
トルエン (5ml) に加熱溶解した後、3, 5-ジクロロフェニルイソシアネー
ト (76mg) を加え、8分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トル
エンで洗浄することにより表題の化合物を75mg、収率87%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) : δ 3.93 (s, 3H),
3.94 (s, 3H), 6.44 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.15 (s,
1H), 7.20 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.38 (s, 1H),
7.51 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.54 (s, 1H),
7.59 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 8.46 (d, $J=4.9$ Hz, 1H)
, 9.00 (brs, 1H), 9.07 (brs, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 483 (M^+)

実施例202

N-(4-クロロ-2-ニトロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア(238)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(123mg)をトルエン(12ml)に加熱溶解した後、4-クロロ-2-ニトロフェニルイソシアネート(172mg)を加え、14分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を174mg、収率85%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.46 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.62 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 7.79 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.35 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 8.46 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 9.62 (s, 1H), 10.0 (s, 1H)
質量分析値 (FD-MS, m/z) : 494 (M^+), 496 (M^++2)

実施例203

N-(2-アミノ-4-クロロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア(239)

N-(4-クロロ-2-ニトロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア(158mg)をクロロホルム/メタノール/水(10ml/70ml/5ml)に溶解し、チオ硫酸ナトリウム(1.01g)を加え、60℃にて37分間攪拌した。クロロホルムで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲ

ルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を33mg、収率22%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.09 (brs, 2H), 6.43 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.57 (m, 1H), 6.78 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.57 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 8.45 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.89 (s, 1H)

実施例204

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -
N'- (2-ピリジンカルボニル) ウレア (240)

6, 7-ジメトキシ-4- (4-アミノフェノキシ) キノリン (75mg) をトルエン (7ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1.4ml) を加えた後、トリフォスゲン (201mg) を加え、1分間加熱還流した。反応液に2-ピリジンカルボキサミド (102mg) を加え、3時間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を86mg、収率77%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 4.06 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.49 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.71 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.97 (m,

1H), 8.28 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.50 (brs, 1H),
8.68 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 10.1 (brs, 1H), 10.7
(brs, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 444 (M^+)

実施例205

N-(3-クロロ-4, 6-ジメトキシフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (241)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (54 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、3-クロロ-4, 6-ジメトキシフェニルイソシアネート (76 mg) を加え、18分間加熱還流した。反応溶液をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を93 mg、収率100%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 3.76 (s, 3H),
3.87 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.05 (s, 3H),
6.46 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 7.13 (d,
 $J=8.5$ Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.42 (s, 1H),
7.50 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.59 (s,
1H), 8.12 (s, 1H), 8.48 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 509 (M^+), 511 ($M^+ + 2$)

実施例206

N-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (242)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (55 mg) を

トルエン (5 ml) に加熱溶解した後、4-クロロ-2-メチルフェニルイソシアネート (90 mg) を加え、26分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を69 mg、収率80%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) : δ 2.26 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.44 (m, 1H), 7.18~7.20 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.59 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.87 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.45 (m, 1H), 9.15 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 463 (M^+), 465 ($M^+ + 2$)

実施例207

N-(2-クロロ-3-メチルフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (243)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (52 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、2-クロロ-3-メチルフェニルイソシアネート (0.2 ml) を加え、12分間加熱還流した。反応溶液をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を30 mg、収率37%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 2.28 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.41 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 7.09~7.15 (m, 4H), 7.37 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.42 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.44 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 463 (M^+), 465 ($M^+ + 2$)

実施例208

N-(3-アミノ-4-クロロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (244)

N-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (100mg) をクロロホルム/メタノール/水 (5ml/15ml/3ml) に溶解し、チオ硫酸ナトリウム (358mg) を加え、60℃にて20分間攪拌した。クロロホルムで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を39mg、収率41%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.30 (br s, 1H), 6.45 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 6.64 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.06 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.57 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 8.47 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.73 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 465 ($M^+ + 1$)

実施例209

N-(3-メトキシプロピル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア(245)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(51mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解し、トリエチルアミン(1ml)を加えた後、トリフォスゲン(54mg)を加え、2分間加熱還流した。反応液に3-メトキシプロピルアミン(0.05ml)を加え、12分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を51mg、収率72%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 1.82 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.39 (m, 2H), 3.50 (t, $J=4.5\text{ Hz}$, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.65 (brs, 1H), 6.44 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.41~7.55 (m, 4H), 7.55 (s, 1H), 8.46 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 411 (M^+)

実施例210

N-(2-メトキシエチル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア(246)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(52mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解し、トリエチルアミン(1ml)を加えた後、トリフォスゲン(54mg)を加え、3分間加熱還流した。反応液に3-メトキシ

エチルアミン (0.05 ml) を加え、8 分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 63 mg、収率 91% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 3.36 (s, 3H), 3.36~3.53 (m, 4H), 4.03 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.81 (br s, 1H), 6.43 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.45 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.45 (d, $J=4.9$ Hz, 1H)

質量分析値 (FAB-MS, m/z) : 398 ($M^+ + 1$)

実施例 211

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} - N' - (2-ピリジルメチル) ウレア (247)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (52 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1 ml) を加えた後、トリフォスゲン (54 mg) を加え、2 分間加熱還流した。反応液に 2-ピリジルメチルアミン (0.05 ml) を加え、12 分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 76 mg、収率 100% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.00 (s, 3H),

4. 01 (s, 3H), 4. 58 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 2H), 6. 39 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 6. 66 (m, 1H), 7. 05 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7. 18 (m, 1H), 7. 34 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H), 7. 39 (s, 1H), 7. 45 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7. 54 (s, 1H), 7. 66 (m, 1H), 8. 40 (br s, 1H), 8. 43 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 8. 47 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 430 (M^+)

実施例212

N-[(4-tert-ブチルフェニル)メチル]-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (248)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (50mg) をトルエン (5ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1ml) を加えた後、トリフォスゲン (55mg) を加え、2分間加熱還流した。反応液に (4-tert-ブチルフェニル)メチルアミン (0.05ml) を加え、12分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を23mg、収率28%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 3. 99 (s, 3H), 4. 01 (s, 3H), 4. 38 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 5. 81 (br s, 1H), 6. 38 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 7. 02 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7. 20~7. 40 (m, 7H), 7. 52 (s, 1H), 7. 64 (s, 1H), 8. 40 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 485 (M^+)

実施例213

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -
N' - (3-ピリジルメチル) ウレア (249)

6, 7-ジメトキシ-4- (4-アミノフェノキシ) キノリン (52 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1 ml) を加えた後、トリフォスゲン (56 mg) を加え、2分間加熱還流した。反応液に3-ピリジルメチルアミン (0.05 ml) を加え、12分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を71 mg、収率93%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 3.93 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.34 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 6.40 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.72 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.53 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.43~8.46 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.73 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 430 (M^+)

実施例214

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -
N' - (4-ピリジルメチル) ウレア (250)

6, 7-ジメトキシ-4- (4-アミノフェノキシ) キノリン (52 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1 ml) を加えた後、ト

リフォスゲン (53 mg) を加え、2 分間加熱還流した。反応液に 4-ピリジルメチルアミン (0.05 ml) を加え、12 分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 40 mg、収率 54% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.01 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.43 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 5.97 (m, 1H), 6.40 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.42 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.42 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J=6.1$ Hz, 2H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 430 (M^+)

実施例 215

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -
N'- [(4-ジメチルアミノフェニル) メチル] ウレア (251)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (51 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1 ml) を加えた後、トリフォスゲン (55 mg) を加え、2 分間加熱還流した。反応液に (4-ジメチルアミノフェニル) メチルアミン (104 mg) を加え、12 分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマ

トグラフィーにより精製し、表題の化合物を12mg、収率15%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) : δ 2.87 (s, 6H), 3.93 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.18 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 6.40~6.43 (m, 2H), 6.70 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.13 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.14 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.52 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 8.44 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 8.57 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 472 (M^+)

実施例216

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -
N' - (3, 5-ジニトロフェニル) ウレア (252)

6, 7-ジメトキシ-4- (4-アミノフェノキシ) キノリン (54mg) をトルエン (5ml) に加熱溶解した後、3, 5-ジニトロフェニルイソシアネート (81mg) を加え、20分間加熱還流した。反応溶液をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を53mg、収率57%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.46 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.64 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.47 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.73 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 506 ($M^+ + 1$)

実施例217

N-(シクロヘキシル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (253)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (200mg) をトルエン (5ml) に加熱溶解した後、シクロヘキシルイソシアネート (340mg) を加え、80~90℃で30分間加熱攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を210mg、収率74%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 1.11~1.22 (m, 2H), 1.34~1.46 (m, 2H), 1.56~1.66 (m, 2H), 1.68~1.78 (m, 2H), 1.96~2.05 (m, 2H), 3.64~3.73 (m, 1H), 4.05 (s, 6H), 4.58 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.46 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 7.13 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.42 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.48 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 421 (M^+)

実施例218

N-(3, 4-ジフルオロフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (254)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (50mg) をトルエン (5ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1ml) を加えた後、ト

184.

リフォスゲン (55 mg) を加え、3 分間加熱還流した。反応液に 3, 4-ジフルオロアニリン (66 mg) を加え、20 分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 63 mg、収率 83% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.03 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.45 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.96~7.02 (m, 1H), 7.02~7.10 (m, 1H), 7.11 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.41~7.45 (m, 2H), 7.48 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.44 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 451 (M^+)

実施例 219

N-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (255)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (50 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1 ml) を加えた後、トリフォスゲン (55 mg) を加え、3 分間加熱還流した。反応液に 2, 4, 5-トリフルオロアニリン (75 mg) を加え、20 分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 58 mg、収率 73% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.45 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.59 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.62~7.70 (m, 1H), 8.17~8.25 (m, 1H), 8.48 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.23 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 469 (M^+)

実施例220

N-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (256)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (50mg) をトルエン (5ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1ml) を加えた後、トリフォスゲン (55mg) を加え、3分間加熱還流した。反応液に2, 4, 6-トリフルオロアニリン (75mg) を加え、20分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を37mg、収率47%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.43 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.29 (t, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.58 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.46 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 9.14 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 469 (M^+)

実施例221

N-(2, 3, 4-トリフルオロフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (257)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (50 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1 ml) を加えた後、トリフォスゲン (55 mg) を加え、3分間加熱還流した。反応液に2, 3, 4-トリフルオロアニリン (75 mg) を加え、20分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を18 mg、収率23%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.44 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.25~7.33 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.59 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.85~7.92 (m, 1H), 8.47 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.21 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 469 (M^+)

実施例222

N-(2, 5-ジメトキシフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (258)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (56 mg) を

トルエン (5 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1 ml) を加えた後、トリフォスゲン (66 mg) を加え、3 分間加熱還流した。反応液に 2, 5-ジメトキシアニリン (102 mg) を加え、10 分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 81 mg、収率 90% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 3.68 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.46 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J=3.1, 8.5$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.52 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.91 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J=4.9$ Hz, 1H)
質量分析値 (FD-MS, m/z) : 475 (M^+)

実施例 223

N-(3, 5-ジメトキシフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (259)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (53 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1 ml) を加えた後、トリフォスゲン (101 mg) を加え、4 分間加熱還流した。反応液に 3, 5-ジメトキシアニリン (62 mg) を加え、13 分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム

ルム／アセトン（10／1）で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を85mg、収率100％で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 3.73 (s, 6H),
4.00 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.18 (s, 1H),
6.42 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.60 (s,
1H), 7.09 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.40 (s, 1H),
7.45 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.68 (s,
1H), 7.85 (s, 1H), 8.45 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 475 (M^+)

実施例224

N-(2,3-ジフルオロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア(260)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(50mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解し、トリエチルアミン(1ml)を加えた後、トリフォスゲン(55mg)を加え、3分間加熱還流した。反応液に2,3-ジフルオロアニリン(51ml)を加え、20分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム／アセトン(10／1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を60mg、収率79％で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) : δ 3.94 (s, 3H),
3.95 (s, 3H), 6.45 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 7.02~
7.08 (m, 1H), 7.11~7.19 (m, 1H), 7.23 (d, $J=$
9.2 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.59

(d, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.94~7.99 (m, 1H), 8.47

(d, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.25 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 451 (M^+)

実施例225

N-(3,5-ジフルオロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (261)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (50 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1 ml) を加えた後、トリフォスゲン (55 mg) を加え、3分間加熱還流した。反応液に3,5-ジフルオロアニリン (66 mg) を加え、20分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を49 mg、収率64%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.45 (d, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.75~6.83 (m, 1H), 7.16~7.26 (m, 4H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H), 8.47 (d, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.12 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 451 (M^+)

実施例226

N-(2, 3, 6-トリフルオロフェニル)-N'-(4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)ウレア (262)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (50 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1 ml) を加えた後、トリフォスゲン (55 mg) を加え、3分間加熱還流した。反応液に2, 3, 6-トリフルオロアニリン (53 ml) を加え、20分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製し、表題の化合物を30 mg、収率38%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 3.93 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.44 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.15~7.25 (m, 3H), 7.33~7.44 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.59 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.46 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 9.18 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 469 (M^+)

実施例227

N-(2, 6-ジフルオロフェニル)-N'-(4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)ウレア (263)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (50 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、2, 6-ジフルオロフェニルイソシアネート (104 mg) を加え、30分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を57 mg、収率74%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.44 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 7.13~7.25 (m, 4H), 7.28~7.38 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.59 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.46 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 9.09 (s, 1H)
質量分析値 (FD-MS, m/z) : 451 (M^+)

実施例228

N-[2, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (264)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (50mg) をトルエン (5ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1ml) を加えた後、トリフォスゲン (55mg) を加え、3分間加熱還流した。反応液に2, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン (79ml) を加え、20分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を30mg、収率32%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.45 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.60~7.66 (m, 3H), 7.95 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.46~8.52 (m, 2H), 9.70 (s, 1H)
質量分析値 (FD-MS, m/z) : 551 (M^+)

実施例229

N-(2,4-ジメトキシフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア(265)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(51mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解し、トリエチルアミン(1ml)を加えた後、トリフォスゲン(72mg)を加え、3分間加熱還流した。反応液に2,4-ジメトキシアニリン(60mg)を加え、11分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を44mg、収率53%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 3.74 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.44~6.51 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 7.12 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.49~7.51 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.86 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 8.48 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 475 (M^+)

実施例230

N-(2-クロロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア(266)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(52mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解した後、2-クロロフェニルイソシアネート(0.05ml)を加え、30分間加熱還流した。反応溶液をクロロホルム/ア

セトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を64mg、収率81%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 4.01 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.46 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 6.98 (dd, $J=7.3, 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.26 (dd, $J=7.3, 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.31 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.52 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.24 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.50 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 449 (M^+), 451 ($M^+ + 2$)

実施例231

N-(3-クロロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (267)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (52mg) をトルエン (5ml) に加熱溶解した後、2-クロロフェニルイソシアネート (0.05ml) を加え、30分間加熱還流した。反応溶液をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を72mg、収率93%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 3.98 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.41 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 6.99 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.09 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.16 (dd, $J=7.9\text{Hz}, 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.42~7.44 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.44 (d,

$J = 5.5 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 449 (M^+), 451 ($M^+ + 2$)

実施例 232

N-(2,3-ジメトキシフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (268)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (52 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1 ml) を加えた後、トリフォスゲン (74 mg) を加え、3 分間加熱還流した。反応液に 2,3-ジメトキシアニリン (0.05 ml) を加え、11 分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 83 mg、収率 100% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 3.72 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.46 (d, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.62 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.05 (dd, $J = 8.5, 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.13 (d, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 475 (M^+)

実施例233

N-(4-ヒドロキシフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア(269)

N-(4-ベンジルオキシフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア(228mg)をN,N-ジメチルホルムアミド/酢酸エチル(15ml/20ml)に溶解し、トリエチルアミン(4ml)を加えた後、20%水酸化パラジウム(1.18g)を加え、水素ガス雰囲気下室温で15時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、母液を濃縮した後、残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を188mg、収率100%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) : δ 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.60 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 6.68 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.21 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.22 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.60 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.03 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 431 ($M^+ + 1$)

実施例234

N-(4-アセトキシフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア(270)

N-(4-ヒドロキシフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア(47mg)を塩化メチレン(6ml)に溶解し、トリエチルアミン(2ml)を加えた後、無水酢酸(0.5ml)を

加え、室温で15時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム／アセトン（10／1）で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を35mg、収率68%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 2.31 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.43 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.01 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.11 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.26 (br s, 1H), 7.32 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.45 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.56 (br s, 1H), 8.46 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 473 (M^+)

実施例235

N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (271)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (52mg) をトルエン (5ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1ml) を加えた後、トリフォスゲン (66mg) を加え、2分間加熱還流した。反応液に3, 4, 5-ジメトキシアニリン (76mg) を加え、19分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム／アセトン（10／1）で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を76mg、収率87%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 3.81 (s, 6H),
3.83 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.05 (s, 3H),
6.44 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 6.69 (s, 2H), 7.12 (d,
 $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.41 (brs, 1H),
7.48 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.58 (s,
1H), 8.47 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 505 (M^+)

実施例236

N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (272)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (100mg) をトルエン (10ml) に加熱溶解した後、2, 4-ジフルオロフェニルイソシアネート (120ml) を加え、30分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を128mg、収率84%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) : δ 3.94 (s, 3H),
3.95 (s, 3H), 6.46 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 7.03~
7.10 (m, 1H), 7.22 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.28~
7.35 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H),
7.59 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 8.05~8.12 (m, 1H),
8.47 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.15 (s,
1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 451 (M^+)

実施例237

N-(2,5-ジフルオロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア(273)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(100mg)をトルエン(10ml)に加熱溶解した後、2,5-ジフルオロフェニルイソシアネート(120ml)を加え、30分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を132mg、収率87%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.46 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 6.80~6.87 (m, 1H), 7.23 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.27~7.33 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.59 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 8.03~8.08 (m, 1H), 8.47 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.27 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 451 (M^+)

実施例238

N-(4-アミノ-2-クロロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア(274)

N-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア(150mg)をクロロホルム/メタノール/水(10ml/13ml/3ml)に溶解し、チオ硫酸ナトリウム(501mg)を加え、60℃にて50分間攪拌した。クロロホルムで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下

溶媒を留去し、残渣をクロロホルム／アセトン（10／1）で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を48mg、収率34%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 5.14 (br s, 2H), 6.43 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.51 (m, 1H), 6.65 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.48 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.56 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 8.45 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 9.10 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 464 (M^+), 466 (M^++2)

実施例239

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -
N' - [2-エトキシカルボニルフェニル] ウレア (275)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (100mg) をトルエン (10ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1ml) を加えた後、トリフォスゲン (100mg) を加え、2分間加熱還流した。反応液にエチル-2-アミノベンゾエート (84mg) を加え、2時間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム／アセトン（10／1）で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を86mg、収率52%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 90MHz) : δ 1.37 (t, $J=7$ Hz, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.38 (q, $J=7$

200

Hz, 2H), 6.47 (d, $J=5$ Hz, 1H), 7.1~8.1 (m, 9H),
8.38 (d, $J=9$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J=5$ Hz, 1H),
9.92 (s, 1H), 10.10 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 487 (M^+)

実施例240

N-(2-メチルチオフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (276)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (131mg) をトルエン (13ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (2.6ml) を加えた後、トリフォスゲン (152mg) を加え、2分間加熱還流した。反応液に2-メチルチオアニリン (0.11ml) を加え、10分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (4/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を29mg、収率14%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) : δ 2.50 (s, 3H),
4.00 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 6.51 (d, $J=5.5$ Hz, 1H),
7.08~7.15 (m, 1H), 7.25~7.35 (m, 3H),
7.45 (s, 1H), 7.48 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H),
7.67 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J=7.9$ Hz, 1H),
8.24 (s, 1H), 8.53 (d, $J=5.5$ Hz, 1H),
9.61 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 461 (M^+)

実施例241

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア(277)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(50mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解し、トリエチルアミン(1ml)を加えた後、トリフォスゲン(55mg)を加え、3分間加熱還流した。反応液に3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン(116mg)を加え、20分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を54mg、収率58%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) : δ 3.93 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.45 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.51 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.62 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.15 (s, $J=5.5\text{ Hz}$, 2H), 9.13 (s, 1H), 9.43 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 551 (M^+)

実施例242

N-(3-クロロプロピル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア(278)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(50mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解し、トリエチルアミン(1ml)を加えた後、トリフォスゲン(55mg)を加え、3分間加熱還流した。反応液に3-クロロブ

ロピルアニリン (66 mg) を加え、20 分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を26 mg、収率37%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) : δ 1.87~1.94 (m, 2H), 3.20~3.27 (m, 2H), 3.69 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.29 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.50~7.55 (m, 3H), 8.46 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 415 (M^+)

実施例243

N - {5 - [2 - (4 - フルオロ) フェノキシ] - ピリジル} - N' - {4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (279)

6, 7 - ジメトキシ - 4 - (4 - アミノフェノキシ) キノリン (53 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1 ml) を加えた後、トリフォスゲン (58 mg) を加え、4 分間加熱還流した。反応液に5-アミノ-2-(4-フルオロ)フェノキシピリジン (95 mg) を加え、19 分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を74 mg、収率79%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.44 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.01 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.12~7.24 (m, 6H), 7.38 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.59 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 8.01 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 8.46 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.89 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 526 (M^+)

実施例244

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} - N' - (3-ジメチルアミノフェニル) ウレア (280)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (52mg) をトルエン (5ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1ml) を加えた後、トリフォスゲン (55mg) を加え、3分間加熱還流した。反応液に3-ジメチルアミノアニリン (69mg) を加え、12分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を72mg、収率89%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 2.92 (s, 6H), 4.01 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.41 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 6.48 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 6.56 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.08 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.14 (dd, $J=7.9, 8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.35 (s, 1H),

204

7. 41 (s, 1H), 7. 45 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7. 55 (s, 1H), 7. 67 (s, 1H), 8. 45 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 458 (M^+)

実施例245

N-(2-ヒドロキシフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (281)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (105mg) をトルエン (10ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (2ml) を加えた後、トリフォスゲン (118mg) を加え、2分間加熱還流した。反応液に2-アミノフェノール (77mg) を加え、10分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルムで洗浄後ろ過し、表題の化合物を86mg、収率56%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) : δ 3. 94 (s, 3H), 3. 95 (s, 3H), 6. 45 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 6. 73~6. 88 (m, 3H), 7. 20 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 7. 39 (s, 1H), 7. 52 (s, 1H), 7. 59 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 8. 03~8. 08 (m, 1H), 8. 19 (s, 1H), 8. 47 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 9. 46 (s, 1H), 9. 95 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 431 (M^+)

実施例246

N-(3-ヒドロキシフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (282)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (115 mg) をトルエン (12 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (2 ml) を加えた後、トリフォスゲン (113 mg) を加え、2分間加熱還流した。反応液に3-アミノフェノール (73 mg) を加え、10分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルムで洗浄後ろ過し、表題の化合物を95 mg、収率60%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.35~6.42 (m, 1H), 6.44 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 6.77~6.85 (m, 1H), 6.98~7.08 (m, 2H), 7.20 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.58 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 8.47 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.31 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 431 (M^+)

実施例247

N-(3-ヒドロキシカルボニルフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (283)

実施例197で得たN-(3-エトキシカルボニルフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (190 mg) をメタノール (3 ml) に溶解し、35%水酸化カリウム水溶液 (5 ml)

を加え、室温で30分間攪拌した。減圧下メタノールを留去した後、希塩酸を用いて中和することにより析出した結晶をろ取し、表題の化合物を67mg、収率38%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.45 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.38~7.65 (m, 7H), 8.13 (s, 1H), 8.46 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.97 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 459 (M^+)

試験例 1

本発明の化合物の薬理作用に関して、PDGF受容体を有することが知られている培養ラットメサンギウム細胞を用いて、PDGF受容体自己リン酸化阻害作用について検討を行なった。

1 ラットメサンギウム細胞の培養

Wistar-Kyoto系ラット（日本チャールズリバー社から入手）より腎臓を摘出し、シービング法(Nephron, 22, 454 (1978)) によって糸球体を採取した。これを、10%ウシ胎仔血清（以下、FCS と略す）を含むRPMI 1640 培地（以下、培地と略す）中にて37℃の条件で5%炭酸ガスインキュベーター内において培養した。糸球体由来接着性細胞を数回継代培養を行うことによりメサンギウム細胞を得た。初代より継代5代目以降に得られるメサンギウム細胞をアッセイに供した。

2 PDGF受容体自己リン酸化阻害作用の評価

メサンギウム細胞を24穴平底プレートに播種し、10%FCS を含む培地にて2日間培養した。細胞が1ウェル当たり約 3×10^4 個となった時点で培地を0.5% FCSを含む培地に交換し、さらに3日間培養して増殖を停止させた。培養液を除去し、接着した細胞を500 μ l の培地で洗浄後、0.1%ウシ血清アルブミン（以下、BSAと略す）を含む培地を250 μ l 添加した。ジメチルスルホキシド（以下、DMSOと略す）に溶解させた被験薬物をこの培地に1.38 μ l 添加して混合後、37℃で1時間インキュベートした。ヒト組み換え型血小板由来増殖因子BB鎖（以下、PDGF-BB と略す）を0.1% BSAを含む培地に溶解させ、これを終濃度が50 ng/ml となるように各ウェルに25 μ l ずつ添加し、37℃で10分間インキュベートした。培地を除去し、500 μ l のリン酸緩衝生理食塩水（pH 7.4）（以下、PBS と略す）で細胞を洗浄後、細胞に可溶化緩衝液（1% Triton X100、2mM オルトバナジル酸ナトリウム、1mM エチレンジアミン4

酢酸2ナトリウム（以下、EDTAと略す）を含むトリス緩衝生理食塩水（pH 7.4%）を50 μ l添加した。4℃で30分間以上放置することで細胞を可溶化し、その溶液に1%ラウリル硫酸ナトリウム（以下、SDS と略す）を含むトリス緩衝生理食塩水を等量添加しよく混合した。この溶液20 μ lについて7.5%濃度のポリアクリルアミドゲルでSDS 電気泳動を行った。電気泳動後、ゲル中の蛋白質をPVDFフィルターに電氣的に転写し、このフィルターについてリン酸化チロシンに対するモノクローナル抗体を用いたウェスタンブロッティングを実施した。PDGF-BB の添加により自己リン酸化を受けたPDGF受容体（分子量：約180 kDa）のバンドをデンストメーターにて定量し、薬物を添加していないウェルにおけるPDGF-BB 添加によるPDGF受容体の自己リン酸化量を100%、薬物およびPDGF-BB を添加していないウェルにおける自己リン酸化量を0%として、各ウェルの自己リン酸化率を換算した。

被験薬物の濃度を数段階に変えて、それぞれの場合におけるPDGF受容体自己リン酸化に対する阻害率を求め、これから回帰直線式を決定して、被験薬物のPDGF受容体自己リン酸化50%阻害濃度（ IC_{50} ）を算出した。

本発明の化合物のPDGF受容体自己リン酸化50%阻害濃度（ IC_{50} ）は100 μ M以下を示すものである。

本発明の好ましい化合物群の代表例に関して、メサングウム細胞におけるPDGF受容体自己リン酸化50%阻害濃度（ IC_{50} ）の結果を第2表にまとめて示す。

第 2 表

化合物番号	PDGF受容体自己リン酸化	
	阻 害 濃 度 (IC ₅₀ : μ M)	
(2)	0.	44
(6)	0.	45
(8)	0.	10
(16)	0.	05
(29)	0.	80
(32)	0.	30
(43)	0.	005
(44)	0.	006
(45)	0.	014
(46)	0.	021
(47)	0.	043
(49)	0.	018
(50)	0.	067
(51)	0.	009
(52)	0.	03
(53)	0.	010
(54)	0.	003
(55)	0.	003
(56)	0.	004
(57)	0.	006
(58)	0.	002
(59)	0.	004
(60)	0.	004
(63)	0.	40
(66)	0.	13
(67)	0.	11
(68)	0.	44

(69)	0. 05
(74)	0. 34
(75)	0. 18
(79)	0. 34
(94)	0. 023
(113)	0. 004
(114)	0. 004
(131)	0. 003
(133)	0. 007
(135)	0. 043
(138)	0. 014
(139)	0. 005
(163)	0. 005
(165)	0. 010
(166)	0. 011
(167)	0. 004
(168)	0. 006
(169)	0. 004
(170)	0. 018
(172)	0. 010
(173)	0. 016
(174)	0. 002
(175)	0. 006
(188)	0. 006
(189)	0. 011
(190)	0. 021
(192)	0. 004
(194)	0. 014
(195)	0. 079
(196)	0. 031
(197)	0. 010
(198)	0. 011

(199)	0. 003
(200)	0. 004
(220)	0. 009
(224)	0. 087
(225)	0. 047
(226)	0. 011
(227)	0. 073
(228)	0. 055
(229)	0. 037
(230)	0. 034
(231)	0. 019
(232)	0. 018
(233)	0. 013
(234)	0. 024
(235)	0. 043
(236)	0. 055
(237)	0. 075
(238)	0. 016
(239)	0. 005
(240)	0. 15
(241)	0. 018
(242)	0. 018
(243)	0. 014
(244)	0. 009
(245)	0. 006
(246)	0. 013
(247)	0. 009
(248)	0. 063
(249)	0. 041
(250)	0. 017
(251)	0. 036
(253)	0. 007

(254)	0.007
(255)	0.015
(256)	0.004
(257)	0.007
(258)	0.007
(259)	0.005
(260)	0.002
(261)	0.010
(262)	0.002
(263)	0.004
(265)	0.005
(266)	0.001
(267)	0.15
(268)	0.007
(269)	0.008
(270)	0.006
(271)	0.004
(272)	0.003
(273)	0.005
(274)	0.036
(276)	0.005
(278)	0.003
(279)	0.029
(281)	0.012
(282)	0.008
(283)	0.002
(288)	0.024
(289)	0.032
(290)	0.055

試験例 2

メサングウム増殖性腎炎ラットに対する作用

1群6匹の雄性 Wistar-Kyoto ラット（7週齢）（日本チャールズリバー社から入手）を用いた。抗ラット T h y 1. 1 に対するモノクローナル抗体である O X - 7 (Pathol. Int., 45, 409(1995))を用いて調製した)を1. 2mg/kgの用量でラットに尾静脈投与し、メサングウム細胞増殖と細胞外マトリックス増生を伴う糸球体腎炎を惹起させた。薬物は媒体である1%クレモフォル水溶液に懸濁させ、O X - 7 投与翌日より1日2回、8日間連続経口投与した。糸球体病変が著しくなる9日目にラットをエーテル麻酔下で解剖し、左腎を摘出しホルマリン固定した。これをパラフィン包埋後、薄切し、切片は過ヨウ素酸シッフ試薬により染色した。各標本について任意に20個の糸球体を選び、硬化病変を以下の5段階でスコア化した。

- 0 : 糸球体内に硬化病変を認めない
- 1 : 糸球体内に25%以下の硬化病変を認める
- 2 : 糸球体内に25～50%の硬化病変を認める
- 3 : 糸球体内に50～75%の硬化病変を認める
- 4 : 糸球体内に75～100%の硬化病変を認める

各標本の糸球体硬化の平均スコアを算出し、糸球体硬化の程度を定量化した。薬物投与群の平均糸球体硬化スコアを媒体のみを投与した群の平均糸球体硬化スコアと比較し、糸球体硬化の抑制率(%)を算出した。有意差検定はBartlett法により等分散性の検定を行った後、Dunnet法により行った。

化合物番号32の化合物の糸球体硬化抑制率(%)を以下に示す。

<u>1回投与量</u>	<u>糸球体硬化抑制率(%)</u>	<u>有意差</u>
10mg/kg	11.7	$P < 0.05$
30mg/kg	10.2	$P < 0.05$
100mg/kg	13.7	$P < 0.01$

以上の結果から、化合物番号32の化合物はメサンギウム増殖性腎炎の糸球体硬化病変に対して改善作用を示すことが判明した。

試験例3

抗腫瘍活性

1 化合物番号43の化合物のマウス白血病細胞(P388)に対する抗腫瘍効果

化合物番号43の化合物は、腫瘍細胞を接種したマウスに対して以下の通り延命効果を示した。

マウス白血病細胞P388細胞(ATCCから入手)を 1×10^6 個腹腔内に接種したCDF₁マウス(日本SLC社から入手)の腹腔内に9日間連日、100mg/kgとなるように被験化合物を投与したところ、対照群に対して130%の延命効果が認められた。

2 化合物番号43の化合物のヒトグリオーマ細胞(GL07)に対する抗腫瘍効果

化合物番号43の化合物は、臨床効果を反映しているヌードマウス・ヒト癌系において以下の通り抗腫瘍効果を示した。

ヒトグリオーマ細胞GL07(実験動物中央研究所から入手)をヌードマウスに移植し、腫瘍体積が 100mm^3 程度になった時点で各群の腫瘍体積の平均が均

一になるように1群4匹ずつに群分けをし、100mg/kgとなるように被験化合物を、対照群には媒体を14日間毎日、一日二回経口投与した。投与開始日の腫瘍体積を1としたときの対照群のx日目の腫瘍体積を C_x 、被験化合物投与群の腫瘍体積を T_x とし、腫瘍増殖抑制率(TGIR) = $(1 - T_x / C_x) \times 100$ を求めた。約4週間の試験期間中で、最大のTGIR値は76%であり、優れた抗腫瘍効果が認められた。

以上の結果から、本発明による化合物番号43の化合物は、抗腫瘍活性を有することが判明した。

3 本発明の化合物のヒトグリオーマ細胞(GL07)に対する抗腫瘍効果

各化合物は、臨床効果を反映しているヌードマウス・ヒト癌系において以下の通り抗腫瘍効果を示した。

2と同様に、ヒトグリオーマ細胞GL07(実験動物中央研究所から入手)をヌードマウスに移植し、腫瘍体積が 100mm^3 程度になった時点で各群の腫瘍体積の平均が均一になるように1群4匹ずつに群分けをし、50mg/kgとなるように被験化合物を、対照群には媒体を9日間毎日、一日一回経口投与した。投与開始日の腫瘍体積を1としたときの対照群のx日目の腫瘍体積を C_x 、被験化合物投与群の腫瘍体積を T_x とし、腫瘍増殖抑制率(TGIR) = $(1 - T_x / C_x) \times 100$ を求めた。これらの結果を第3表に示す。

第3表

化合物番号	腫瘍増殖抑制率 (T G I R %)
(4 4)	7 8
(4 5)	6 8
(5 2)	8 6
(5 6)	5 2
(5 7)	6 4
(5 8)	5 7
(5 9)	8 2
(1 6 5)	7 0
(1 6 8)	5 6
(1 7 3)	5 4
(1 9 0)	5 0
(1 9 1)	5 0
(1 9 4)	5 9
(2 2 5)	5 8
(2 2 7)	7 8
(2 2 9)	8 1
(2 3 5)	7 8
(2 3 6)	8 4
(2 3 7)	7 4
(2 4 2)	6 2
(2 4 4)	7 3
(2 5 4)	8 5

(255)	86
(260)	52
(262)	87
(264)	63
(267)	65
(272)	84

4 化合物番号43および化合物番号58の化合物の各種腫瘍細胞に対する抗腫瘍効果

2の方法と同様にしていくつかの腫瘍細胞（各細胞は実験動物中央研究所から入手）をヌードマウスに移植し、腫瘍体積が 100mm^3 程度になった時点で各群の腫瘍体積の平均が均一になるように1群4匹ずつに群分けをし、 100mg/kg となるように被験化合物を、対照群には媒体を9日間毎日、一日一回腹腔内投与した。これらの腫瘍増殖抑制率（TGIR）の結果を第4表に示す。

第4表

細胞種	癌種	腫瘍増殖抑制率 (TGIR%)	
		(43)	(58)
COL-1	colon	68	74
St-4	stomach	78	86
L-27	lung	83	96

以上の結果から本発明の化合物は様々な癌種に対して抗腫瘍効果を有することが判明した。

試験例 4

コラーゲン誘導関節炎マウスに対する作用

一群9～10匹の雄性DBA/1JNCrjマウス（9週齢）（日本チャールズリバー社から入手）を用いた。5mlのウシ由来II型コラーゲン0.3%含有溶液（K-41, コラーゲン技術研修会）、15mgのMycobacterium tuberculosis H37Ra（Difco Labs. から入手）、2.5mlの生理食塩液および7.5mlの不完全フロイドアジュバンド（Difco Labs. から入手）からエマルジョンを調製し、マウスの尾根部に3週間の間隔で2回、1匹当たり0.1ml皮下投与し関節炎を誘導した。薬物はクレモフォルとDMSOをそれぞれ10%含む生理食塩液の媒体に懸濁させ、2回目のエマルジョン投与前日から16日間連日腹腔内投与した。関節炎発症の指標となるマウス4肢の膨張の有無を毎日観察した。

化合物番号43の化合物のコラーゲン誘導性関節炎の累積発症率（%）を以下に示す。

<u>1回投与量</u>	<u>発症個体数／使用動物数</u>	<u>累積発症率（%）</u>
媒体群	7／10	70
10mg/kg	1／9	11
100mg/kg	0／10	0

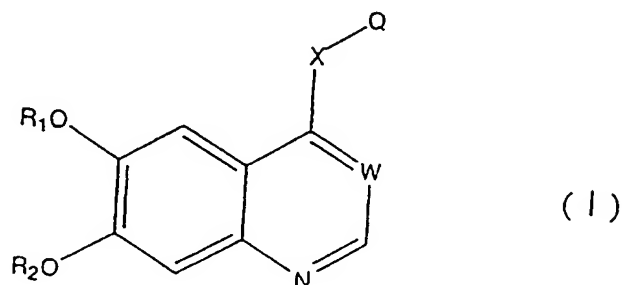
以上の結果から化合物番号43の化合物はコラーゲン誘導性関節炎の発症を抑制することが判明した。

産業上の利用可能性

本発明の化合物は、異常な細胞増殖に対する阻害作用、より詳しくは、PDGF受容体自己リン酸化阻害作用を有することから、白血病、癌、乾癬、糸球体腎炎、臓器線維症、アテローム性動脈硬化症、経皮的冠動脈形成術やバイパス形成術後の再狭窄、関節リウマチなどの多くの疾患の治療に有用である。よって、これらの治療を必要とするヒトおよびヒト以外の動物の治療に多大に貢献し得るものである。

請求の範囲

1. 下式(I)で表わされるキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体、およびそれらの薬学的に許容できる塩:

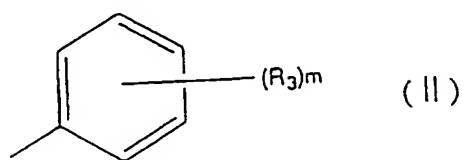


{式中、 R_1 および R_2 は個別に H、 $C_1 - C_5$ アルキルであるか、あるいは R_1 と R_2 は一緒になって $C_1 - C_3$ のアルキレンを形成するものであり、W は CH または N であり、

1. W が CH の場合、

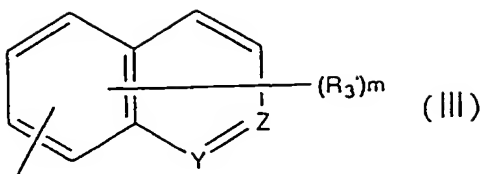
(a) X は O または S であり、Q は、

式 (II) :



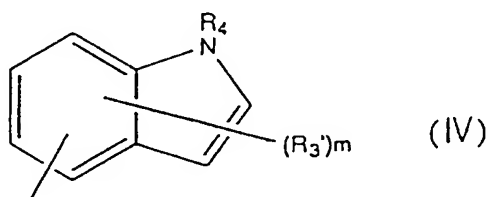
[式中、m は 1, 2 または 3 であり、 R_3 は個別に CN、OH、ハロゲン、 $C_1 - C_5$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシまたは $C_2 - C_4$ アシルである] で示されるフェニル基であるか、

式 (III) :



[式中、mは上記と同意義であり、 R_3' は個別にOH、 $C_1 - C_5$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシであり、Y、Zは同時にまたは個別にNまたはCHである]で示される基であるか、

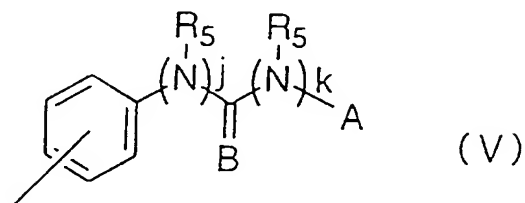
式 (IV) :



[式中、mおよび R_3' は上記と同意義であり、 R_4 はH、 $C_1 - C_5$ アルキルまたは $C_1 - C_4$ アシルである]で示される基であり、

(b) XはO、Sまたは CH_2 であり、Qは、

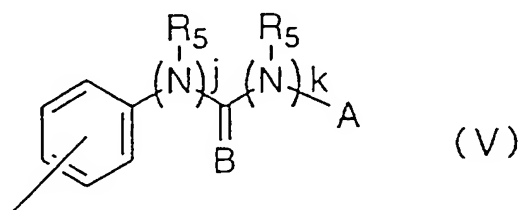
式 (V) :



[式中、jおよびkは個別に0または1であり、 R_5 は個別にHまたは $C_1 - C_4$ アルキルであり、Aは $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_5$ アルケニル、環状($C_3 - C_{10}$) アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、フェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ベンゾイル、置換ベンゾイルまたは $C_2 - C_4$ アシル

であるか、1個または2個の窒素原子を有し、かつ、場合により窒素、酸素および硫黄から選択されるもう1個のヘテロ原子を有していてもよい5-または6-員の単環式のヘテロアリール基あるいは9-または10-員の双環式のヘテロアリール基であり、Aで表わされるこれらのアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基は、CN、NO₂、OH、NH₂、ハロゲン、C₁-C₅アルキル、環状(C₃-C₁₀)アルキル、C₁-C₄アルコキシ、C₁-C₄アルコシカルボニル、C₁-C₅アシル、C₁-C₅アシロキシ、C₁-C₃アルキレンジオキシ、C₁-C₄アルキルアミノ、ジ- (C₁-C₄アルキル) アミノ、CO₂H、CONH₂、N- (C₁-C₄アルキル) アミド、N, N-ジ- (C₁-C₄アルキル) アミド、C₂-C₄アルキルアミド、トリフルオロメチル、C₁-C₄アルキルチオ、フェニル、置換フェニル、フェノキシ、置換フェノキシ、フェニルチオ、置換フェニルチオ、フェニル (C₁-C₄アルキル)、置換フェニル (C₁-C₄アルキル)、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、モルホリニル、キノリル、キナゾリニル、ベンゾイル、置換ベンゾイルまたはC₂-C₄アシルから選択される1~5個の置換基を有していてもよく、Bは、O、S、NH、NCN、NR₆またはNOR₆ (ここで、R₆はC₁-C₅アルキルである) である] であり、

2. WがNの場合、XはO、SまたはCH₂であり、Qは、
式(V) :



[式中、j、k、 R_5 、AおよびBはいずれも上記と同意義である]である。}

2. 式(I)中、WがCHであり、XがOまたはSであり、Qが式(II)、式(III)または式(IV)で示される、請求項1に記載のキノリン誘導体およびそれらの薬学的に許容できる塩。

3. 式(I)中、WがCHであり、XがOであり、Qが式(II)、式(III)または式(IV)で示される、請求項1に記載のキノリン誘導体およびそれらの薬学的に許容できる塩。

4. 式(I)中、XがO、Sまたは CH_2 であり、Qが式(V)で示される、請求項1に記載のキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体、およびそれらの薬学的に許容できる塩。

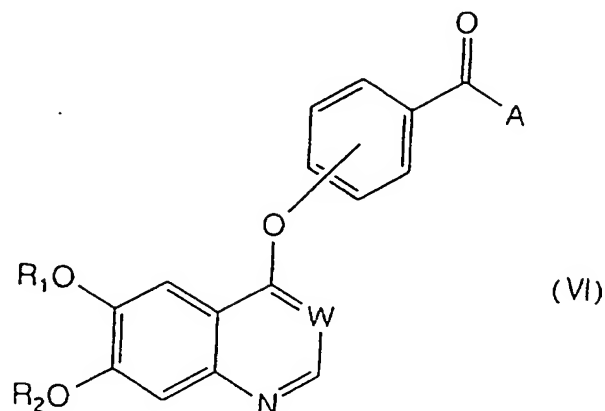
5. 式(I)中、 R_1 および R_2 が個別に $C_1 - C_5$ アルキルであり、Qが式(V) [式(V)中、jおよびkが0であり、Bは、O、S、 NOR_6 (ここで、 R_6 は $C_1 - C_5$ アルキルである)である]で表わされる、請求項1に記載のキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体、およびそれらの薬学的に許容できる塩。

6. 式(I)中、 R_1 および R_2 が個別に $C_1 - C_5$ アルキルであり、Qが式(V) [式(V)中、jが0でありかつkが1であるか、またはjが1でありかつkが0であり、 R_5 が水素またはメチルであり、Bは、O、S、NH、NCN、 NR_6 または NOR_6 (ここで、 R_6 は $C_1 - C_5$ アルキルである)である]で表わされる、請求項1に記載のキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体、およびそれらの薬学的に許容できる塩。

7. 式(I)中、 R_1 および R_2 が個別に $C_1 - C_5$ アルキルであり、Qが式(V) [式(V)中、jおよびkがともに1であり、 R_5 が個別に水素またはメチルであり、Bは、O、S、NH、NCN、 NR_6 または NOR_6 (ここで、 R_6 は $C_1 - C_5$ アルキルである)である]で表わされる、請求項1に記載のキノ

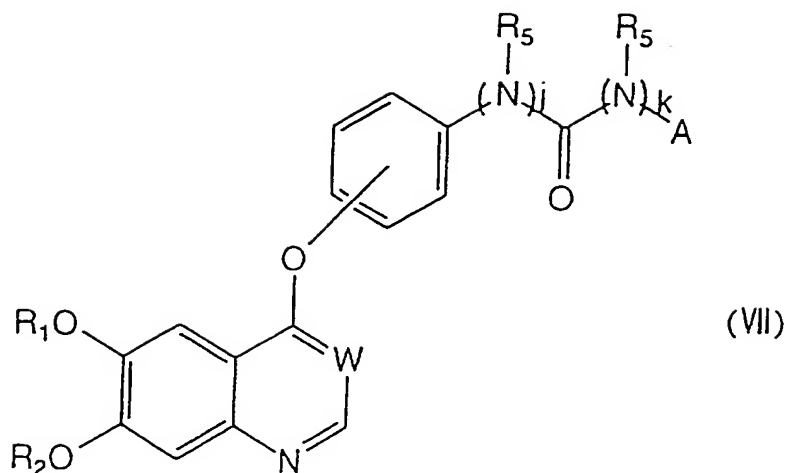
ノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体、およびそれらの薬学的に許容できる塩。

8. 式 (VI) :



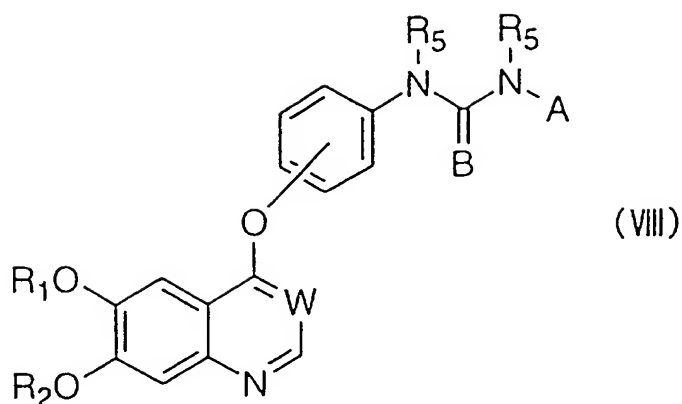
[式中、WはCHまたはNであり、 R_1 および R_2 は個別に $C_1 - C_5$ アルキルであり、Aはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、フェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ピリジルまたはピリミジニルであり、Aで表わされるこれらのアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基は、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、トリフルオロメチル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、モルホリノ、ピロリジノ、ピペリジノまたはブトキシから選択される1～5個の置換基を有していてもよい] で表わされるキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体、およびそれらの薬学的に許容できる塩。

9. 式 (VII) :



[式中、WはCHまたはNであり、 j は0でありかつ k は1であるか、または j は1でありかつ k は0であり、 R_1 および R_2 は個別に C_1-C_5 アルキルであり、 R_5 は水素またはメチルであり、Aはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、フェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ピリジルまたはピリミジニルであり、Aで表わされるこれらのアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基は、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、トリフルオロメチル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシまたはブトキシから選択される1~5個の置換基を有していてもよい]で表わされるキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体、およびそれらの薬学的に許容できる塩。

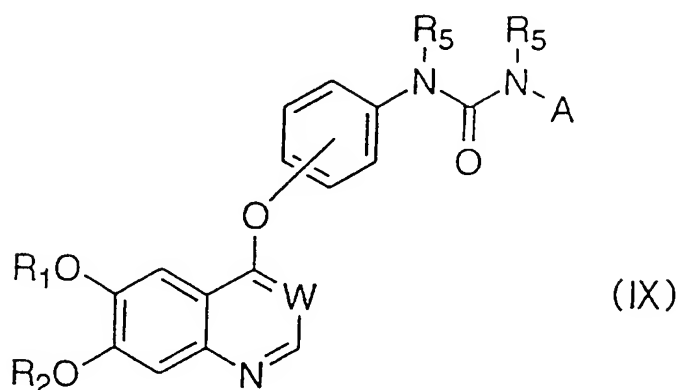
10. 式 (VIII) :



[式中、WはCHまたはNであり、 R_1 または R_2 は個別に C_1-C_5 アルキルであり、 R_5 は個別に水素またはメチルであり、Aは C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_4 アルケニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、フェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ベンゾイル、アセチル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、モルホリノであり、Aで表わされるこれらのアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基は、ハロゲン、シアノ、 CO_2 、 H 、 $CONH_2$ 、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、 C_1-C_4 アルキルアミノ、ジ- (C_1-C_4 アルキル) アミノ、 C_1-C_5 アシロキシ、 C_1-C_5 アシル、 C_1-C_4 アルキルチオ、トリフルオロメチル、 C_1-C_5 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシル、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、N- (C_1-C_4 アルキル) アミド、N, N-ジ- (C_1-C_4 アルキル) アミド、 C_2-C_4 アルキルアミド、エチレンジオキシ、フェニル、フェノキシ、置換フェニル、ベンゾイル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キノリル、またはキナゾリニルから選択される1~5個の置換基を有していてもよく、Bは、O、S、N

H、NCN、NR₆またはNOR₆（ここで、R₆はメチル）である]で表わされるキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体、およびそれらの薬学的に許容できる塩。

11. 式 (IX) :



[式中、WはCHまたはNであり、R₁ および R₂ は個別に C₁ - C₅ アルキルであり、R₅ は個別に水素またはメチルであり、Aは C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₄ アルケニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、C₁ - C₄ アルコキシカルボニル、フェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ベンゾイル、アセチル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、モルホリノであり、Aで表わされるこれらのアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基は、ハロゲン、シアノ、CO₂H、CONH₂、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、C₁ - C₄ アルキルアミノ、ジ- (C₁ - C₄ アルキル) アミノ、C₁ - C₅ アシロキシ、C₁ - C₅ アシル、C₁ - C₄ アルキルチオ、トリフルオロメチル、C₁ - C₅ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、C₁ - C₄ アルコキシカルボニル、N- (C₁ - C₄ アルキル) アミド、N, N-ジ- (C₁ - C₄ アルキル) アミド、C₂ - C₄ アルキル

アミド、エチレンジオキシ、フェニル、フェノキシ、置換フェニル、ベンゾイル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キノリル、またはキナゾリニルから選択される1～5個の置換基を有していてもよい] で表わされるキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体、およびそれらの薬学的に許容できる塩。

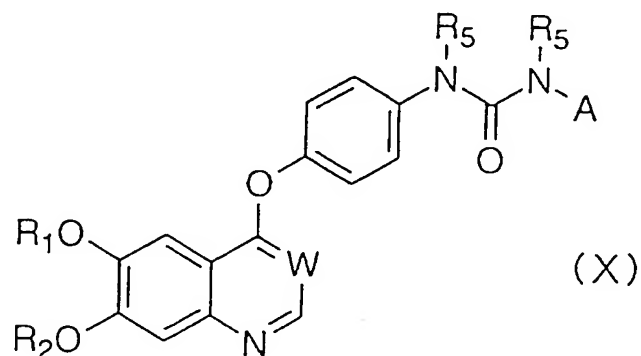
12. 式(VI)中、WがCHである、請求項8に記載のキノリン誘導体およびそれらの薬学的に許容できる塩。

13. 式(VII)中、WがCHである、請求項9に記載のキノリン誘導体およびそれらの薬学的に許容できる塩。

14. 式(VIII)中、WがCHである、請求項10に記載のキノリン誘導体およびそれらの薬学的に許容できる塩。

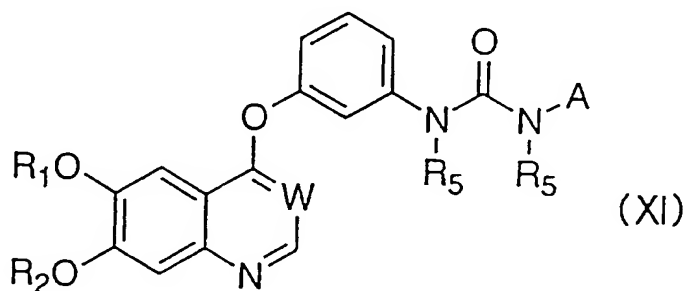
15. 式(IX)中、WがCHである、請求項11に記載のキノリン誘導体およびそれらの薬学的に許容できる塩。

16. 式(X) :



[式中、WはCHまたはNであり、 R_1 または R_2 は個別に C_1-C_5 アルキルであり、 R_5 は個別に水素またはメチルであり、Aは C_1-C_5 アルキル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アリル、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、フェニル、ナフチル、ベンゾイルであり、Aで表わされるこれらのアルキル基、またはアリール基は、OH、 CO_2H 、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ニトロ、アミノ、ジ- (C_1-C_4 アルキル) アミノ、エチレンジオキシ、アセトキシ、メチルチオ、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、トリフルオロメチル、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、ピリジル、またはフェニルから選択される1~5個の置換基を有していてもよい] で表わされるキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体、およびそれらの薬学的に許容できる塩。

17. 式 (XI) :



[式中、WはCHまたはNであり、 R_1 または R_2 は個別に C_1-C_5 アルキルであり、 R_5 は個別に水素またはメチルであり、Aは C_1-C_5 アルキル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アリル、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、フェニル、ナフチル、ベンゾイルであり、Aで表わされるこれらのアルキル基、またはアリール基は、OH、 CO_2H 、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ニトロ、アミノ、ジ- (C_1-C_4 アルキル) アミノ、エチレンジ

オキシ、アセトキシ、メチルチオ、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、トリフルオロメチル、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、ピリジル、またはフェニルから選択される1～5個の置換基を有していてもよい]で表わされるキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体、およびそれらの薬学的に許容できる塩。

18. 式(I)中、WがCHであり、XがOであり、 R_1 および R_2 がともにメチルであり、Qが式(V) [式(V)中、jおよびkが個別に0または1であり、 R_5 が水素であり、Aは C_1-C_5 アルキル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アリル、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、フェニル、ナフチル、ベンゾイルであり、Aで表わされるこれらのアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基は、OH、 CO_2H 、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、ニトロ、アミノ、ジ- (C_1-C_4 アルキル) アミノ、エチレンジオキシ、アセトキシ、メチルチオ、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、トリフルオロメチル、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、ピリジル、またはフェニルから選択される1～5個の置換基を有していてもよく、Bは、O、S、NH、NCN、 NR_6 または NOR_6 (ここで、 R_6 はメチルである) である]で表わされる、請求項1に記載のキノリン誘導体およびそれらの薬学的に許容できる塩。

19. 式(I)中、WがCHであり、 R_1 、 R_2 がともにメチルであり、 R_5 がともに水素である、請求項16に記載の化合物およびそれらの薬学的に許容できる塩。

20. 6, 7-ジメトキシ-4-(2-メトキシフェノキシ)キノリン、6, 7-ジメトキシ-4-(3-メトキシフェノキシ)キノリン、6, 7-ジメトキシ-4-(4-メトキシフェノキシ)キノリン、4-(3-フルオロフェノキシ)-6, 7-ジメトキシキノリン、4-(3-ヒドロキシフェノキシ)-6, 7-ジメトキシキノリン、4-(4-プロモフェノキシ)-6, 7-ジメトキシキノ

リン、4-(3, 4-ジメトキシフェノキシ)-6, 7-ジメトキシキノリン、6, 7-ジメトキシ-4-(1-ナフチルオキシ)キノリン、6, 7-ジメトキシ-4-(2-ナフチルオキシ)キノリン、6, 7-ジメトキシ-4-(5-メトキシ-1-ナフチルオキシ)キノリン、6, 7-ジメトキシ-4-(6-メトキシ-2-ナフチルオキシ)キノリン、6, 7-ジメトキシ-4-(7-メトキシ-2-ナフチルオキシ)キノリン、6, 7-ジメトキシ-4-(5-キノリルオキシ)キノリン、6, 7-ジメトキシ-4-(6-キノリルオキシ)キノリン、4-(4-インドリルオキシ)-6, 7-ジメトキシキノリン、4-(5-インドリルオキシ)-6, 7-ジメトキシキノリン、6, 7-ジメトキシ-4-(3-メトキシフェニルチオ)キノリンまたは6, 7-ジメトキシ-4-(4-メトキシフェニルチオ)キノリンから選択される、請求項1に記載の式(I)で表わされる化合物およびそれらの薬学的に許容できる塩。

21. (4-n-ブチルフェニル) {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル} メタノン、(4-t-ブチルフェニル) {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル} メタノン、(4-トリフルオロメチルフェニル) {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル} メタノン、(4-t-ブチルフェニル) {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル} メタノン、(4-t-ブチルフェニル) {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)メチル]フェニル} メタノン、N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-シクロヘキサンカルボキサミド、N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-(4-ニトロフェニル)カルボキサミド、N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-(N, N-ジメチルアミノフェニル)カルボキサミド、N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-(4-アセチルフェニル)カルボキ

サミド、N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル}
 - (4-n-ブチルフェニル) カルボキサミド、N- {4- [(6, 7-ジメト
 キシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} - (4-ブトキシフェニル) カルボキ
 サミド、N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル}
 - (4-プロモフェニル) カルボキサミド、N- {4- [(6, 7-ジメトキシ
 -4-キノリル) オキシ] フェニル} - シクロペンタンカルボキサミド、N-
 (4-n-ブチルフェニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノ
 リル) オキシ] フェニル} ウレア、N- (4-t-ブチルフェニル) -N' -
 {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア、N
 - (2-トリフルオロメチルフェニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ
 -4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア、N- (3-トリフルオロメチルフ
 エニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェ
 ニル} ウレア、N- (4-トリフルオロメチルフェニル) -N' - {4- [(6,
 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア、N- (2-メトキシ
 フェニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]
 フェニル} ウレア、N- (3-メトキシフェニル) -N' - {4- [(6, 7-
 ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア、N- (4-メトキシフ
 エニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェ
 ニル} ウレア、N- (2-フルオロフェニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメ
 トキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア、N- (3-フルオロフェニ
 ル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル}
 ウレア、N- (4-フルオロフェニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ
 -4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア、N- (4-アセチルフェニル) -
 N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレ
 ア、N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -

$N' - n - \text{プロピルウレア}$ 、 $N - n - \text{ブチル} - N' - \{4 - [(6, 7 - \text{ジメトキシ} - 4 - \text{キノリル}) \text{オキシ}] \text{フェニルウレア}$ 、 $N - (2 - \text{フルオロフェニル}) - N' - \{4 - [(6, 7 - \text{ジメトキシ} - 4 - \text{キナゾリニル}) \text{オキシ}] \text{フェニル}\}$ ウレア、 $N - (2 - \text{メトキシフェニル}) - N' - \{4 - [(6, 7 - \text{ジメトキシ} - 4 - \text{キナゾリニル}) \text{オキシ}] \text{フェニル}\}$ ウレア、 $N - (3 - \text{メトキシフェニル}) - N' - \{4 - [(6, 7 - \text{ジメトキシ} - 4 - \text{キナゾリニル}) \text{オキシ}] \text{フェニル}\}$ ウレア、 $N - (4 - \text{メトキシフェニル}) - N' - \{4 - [(6, 7 - \text{ジメトキシ} - 4 - \text{キナゾリニル}) \text{オキシ}] \text{フェニル}\}$ ウレア、 $N - n - \text{ブチル} - N' - \{4 - [(6, 7 - \text{ジメトキシ} - 4 - \text{キナゾリニル}) \text{オキシ}] \text{フェニル}\}$ ウレア、 $\{4 - [(6, 7 - \text{ジメトキシ} - 4 - \text{キノリル}) \text{オキシ}] \text{フェニル}\} [4 - \text{モルホリノフェニル}]$ メタノン、 $\{4 - [(6, 7 - \text{ジメトキシ} - 4 - \text{キノリル}) \text{オキシ}] \text{フェニル}\} [4 - \text{ピロリジノフェニル}]$ メタノン、 $\{4 - [(6, 7 - \text{ジメトキシ} - 4 - \text{キノリル}) \text{オキシ}] \text{フェニル}\} [4 - \text{ピペリジノフェニル}]$ メタノン、 $N - (2, 4 - \text{ジクロロフェニル}) - N' - \{4 - [(6, 7 - \text{ジメトキシ} - 4 - \text{キノリル}) \text{オキシ}] \text{フェニル}\}$ ウレア、 $N - (3, 4 - \text{ジクロロフェニル}) - N' - \{4 - [(6, 7 - \text{ジメトキシ} - 4 - \text{キノリル}) \text{オキシ}] \text{フェニル}\}$ ウレア、 $N - (3, 5 - \text{ジクロロフェニル}) - N' - \{4 - [(6, 7 - \text{ジメトキシ} - 4 - \text{キノリル}) \text{オキシ}] \text{フェニル}\}$ ウレア、 $N - (4 - \text{クロロ} - 2 - \text{メチルフェニル}) - N' - \{4 - [(6, 7 - \text{ジメトキシ} - 4 - \text{キノリル}) \text{オキシ}] \text{フェニル}\}$ ウレア、 $N - (3 - \text{アミノ} - 4 - \text{クロロフェニル}) - N' - \{4 - [(6, 7 - \text{ジメトキシ} - 4 - \text{キノリル}) \text{オキシ}] \text{フェニル}\}$ ウレア、 $N - \{4 - [(6, 7 - \text{ジメトキシ} - 4 - \text{キノリル}) \text{オキシ}] \text{フェニル}\} - N' - (2 - \text{ピリジルメチル})$ ウレア、 $N - (3, 4 - \text{ジフルオロフェニル}) - N' - \{4 - [(6, 7 - \text{ジメトキシ} - 4 - \text{キノリル}) \text{オキシ}] \text{フェニル}\}$ ウレア、 $N - (2, 4, 5 - \text{トリフルオロフェニル}) - N' - \{4 - [(6, 7 - \text{ジメトキシ} - 4 - \text{キノリル}) \text{オキシ}] \text{フェニル}\}$ ウレア、 $N - (3 - \text{クロロフェニル}) - N' - \{4 - [(6, 7 - \text{ジメトキシ} - 4 - \text{キノリル}) \text{オキシ}] \text{フェニル}\}$ ウレア、 $N - (4 - \text{ヒドロキシフェニル}) - N' - \{4 - [(6, 7 - \text{ジメトキシ} - 4 - \text{キノリル}) \text{オキシ}] \text{フェニル}\}$

2 3 4

リル)オキシ]フェニル}ウレアから選択される、請求項1に記載の式(1)で表わされる化合物およびそれらの薬学的に許容できる塩。

22. 請求項1～21のいずれか一項に記載の血小板由来成長因子受容体自己リン酸化阻害作用を有する化合物およびそれらの薬学的に許容できる塩からなる群から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有する薬学的組成物。

23. 請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物およびそれらの薬学的に許容できる塩からなる群から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有する腫瘍の治療に使用可能な薬学的組成物。

24. 請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物およびそれらの薬学的に許容できる塩からなる群から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有する乾癬の治療に使用可能な薬学的組成物。

25. 請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物およびそれらの薬学的に許容できる塩からなる群から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有するアテローム性動脈硬化症治療に使用可能な薬学的組成物。

26. 請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物およびそれらの薬学的に許容できる塩からなる群から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有する経皮的冠動脈形成術やバイパス形成術後の再狭窄の治療に使用可能な薬学的組成物。

27. 請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物およびそれらの薬学的に許容できる塩からなる群から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有する糸球体腎炎治療に使用可能な薬学的組成物。

28. 請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物およびそれらの薬学的に許容できる塩からなる群から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有する臓器線維症の治療に使用可能な薬学的組成物。

29. 請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物およびそれらの薬学的

に許容できる塩からなる群から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有する白血病の治療に使用可能な薬学的組成物。

30. 請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物およびそれらの薬学的に許容できる塩からなる群から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有する関節リウマチの治療に使用可能な薬学的組成物。

31. 請求項5、8、12のいずれか一項に記載の化合物およびそれらの薬学的に許容できる塩からなる群から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有する糸球体腎炎治療に使用可能な薬学的組成物。

32. 請求項7、10、11、14、15、16、17、19のいずれか一項に記載の化合物およびそれらの薬学的に許容できる塩からなる群から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有する腫瘍の治療に使用可能な薬学的組成物。

33. 請求項7、10、11、14、15、16、17、19のいずれか一項に記載の化合物およびそれらの薬学的に許容できる塩からなる群から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有する白血病の治療に使用可能な薬学的組成物。

34. 請求項7、10、11、14、15、16、17、19のいずれか一項に記載の化合物およびそれらの薬学的に許容できる塩からなる群から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有する関節リウマチの治療に使用可能な薬学的組成物。

35. 異常増殖の腫瘍の治療を要する患者に治療有効量の請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物を投与することからなる異常増殖の腫瘍の治療方法。

36. 乾癬の治療を要する患者に治療有効量の請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物を投与することからなる乾癬の治療方法。

37. アテローム性動脈硬化症の治療を要する患者に治療有効量の請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物を投与することからなるアテローム性動脈

236

硬化症の治療方法。

38. 経皮的冠動脈形成術やバイパス形成術後の再狭窄の治療を要する患者に治療有効量の請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物を投与することからなる経皮的冠動脈形成術やバイパス形成術後の再狭窄の治療方法。

39. 糸球体腎炎の治療を要する患者に治療有効量の請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物を投与することからなる糸球体腎炎の治療方法。

40. 臓器線維症の治療を要する患者に治療有効量の請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物を投与することからなる臓器線維症の治療方法。

41. 白血病の治療を要する患者に治療有効量の請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物を投与することからなる白血病の治療方法。

42. 関節リウマチの治療を要する患者に治療有効量の請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物を投与することからなる関節リウマチの治療方法。

43. 糸球体腎炎の治療を要する患者に治療有効量の請求項5、8、12のいずれか一項に記載の化合物を投与することからなる糸球体腎炎の治療方法。

44. 腫瘍の治療を要する患者の治療有効量の請求項7、10、11、14、15、16、17、19のいずれか一項に記載の化合物を投与することからなる腫瘍の治療方法。

45. 白血病の治療を要する患者に治療有効量の請求項7、10、11、14、15、16、17、19のいずれか一項に記載の化合物を投与することからなる白血病の治療方法。

46. 関節リウマチの治療を要する患者に治療有効量の請求項7、10、11、14、15、16、17、19のいずれか一項に記載の化合物を投与することからなる関節リウマチの治療方法。

47. 薬学的組成物を製造するための、請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物の使用。

48. 抗腫瘍剤を製造するための、請求項7、10、11、14、15、16、17、19のいずれか一項に記載の化合物の使用。

49. 関節リウマチ治療剤を製造するための、請求項7、10、11、14、15、16、17、19のいずれか一項に記載の化合物の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/03229

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D215/20, 215/22, 215/36, 239/74, 239/88, 239/93,
401/12, 405/12, 409/12, 491/056, A61K31/47, 31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07D215/20, 215/22, 215/36, 239/74, 239/88, 239/93,
401/12, 405/12, 409/12, 491/056, A61K31/47, 31/505

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 6-507643, A (Rhone-Poulenc Rorer International (Holdings) Inc.), September 1, 1994 (01. 09. 94) & WO, 92/20642, A	1-34, 47-49
Y	US, 5480883, A (Rhone-Poulenc Rorer Pharmaceuticals Inc.), January 2, 1996 (02. 01. 96) (Family: none)	1-34, 47-49
Y	JP, 60-120872, A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), June 28, 1985 (28. 06. 85) (Family: none)	1-34, 47-49
Y	JP, 57-158780, A (Bristol-Myers Co.), September 30, 1982 (30. 09. 82) & US, 4343940, A & DE, 3203770, A	1-43, 47-49

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
January 10, 1997 (10. 01. 97)Date of mailing of the international search report
January 21, 1997 (21. 01. 97)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/03229

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 35 - 46
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 35 to 46 pertain to methods for treatment of the human
body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such
an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all
searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment
of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report
covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is
restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 96/03229

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl¹ C07D215/20, 215/22, 215/36, 239/74, 239/88, 239/93, 401/12, 405/12, 409/12, 491/056, A61K31/47, 31/505</p>																
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl¹ C07D215/20, 215/22, 215/36, 239/74, 239/88, 239/93, 401/12, 405/12, 409/12, 491/056, A61K31/47, 31/505</p>																
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p>																
<p>国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)</p> <p>CAS ONLINE</p>																
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>J P, 6-507643, A (ローヌーブーラン ローラー インターナショナル (ホ ウルディングス) インコーポレイテッド) 1, 9月, 1994 (01, 09, 94) & WO, 92/20642, A</td> <td>1-34, 47- 49</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US, 5480883, A (ローヌーブーラン ローラー ファーマシューティカル インコーポレイテッド) 2, 1月, 1996 (02, 01, 96) (ファミリーなし)</td> <td>1-34, 47- 49</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>J P, 60-120872, A (協和発酵株式会社) 28, 6月, 1985 (28, 06, 85) (ファミリーなし)</td> <td>1-34, 47- 49</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>J P, 57-158780, A (プリストル-マイヤーズ・カンパニー) 30, 9月 1982 (30, 09, 82) & US, 4343940, A & DE, 320377 0, A</td> <td>1-43, 47- 49</td> </tr> </tbody> </table>		引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	Y	J P, 6-507643, A (ローヌーブーラン ローラー インターナショナル (ホ ウルディングス) インコーポレイテッド) 1, 9月, 1994 (01, 09, 94) & WO, 92/20642, A	1-34, 47- 49	Y	US, 5480883, A (ローヌーブーラン ローラー ファーマシューティカル インコーポレイテッド) 2, 1月, 1996 (02, 01, 96) (ファミリーなし)	1-34, 47- 49	Y	J P, 60-120872, A (協和発酵株式会社) 28, 6月, 1985 (28, 06, 85) (ファミリーなし)	1-34, 47- 49	Y	J P, 57-158780, A (プリストル-マイヤーズ・カンパニー) 30, 9月 1982 (30, 09, 82) & US, 4343940, A & DE, 320377 0, A	1-43, 47- 49
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号														
Y	J P, 6-507643, A (ローヌーブーラン ローラー インターナショナル (ホ ウルディングス) インコーポレイテッド) 1, 9月, 1994 (01, 09, 94) & WO, 92/20642, A	1-34, 47- 49														
Y	US, 5480883, A (ローヌーブーラン ローラー ファーマシューティカル インコーポレイテッド) 2, 1月, 1996 (02, 01, 96) (ファミリーなし)	1-34, 47- 49														
Y	J P, 60-120872, A (協和発酵株式会社) 28, 6月, 1985 (28, 06, 85) (ファミリーなし)	1-34, 47- 49														
Y	J P, 57-158780, A (プリストル-マイヤーズ・カンパニー) 30, 9月 1982 (30, 09, 82) & US, 4343940, A & DE, 320377 0, A	1-43, 47- 49														
<p><input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>																
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献</p> <p>「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」同一パテントファミリー文献</p>																
<p>国際調査を完了した日</p> <p>10.01.97</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>21.01.97</p>															
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/J P)</p> <p>郵便番号 100</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>佐野 整 博</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3452</p>															

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第Ⅰページの1の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 35-46 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、

人の身体の治療による処置方法である。

2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第Ⅰページの2の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

requiring therapy for rheumatoid arthritis.

43. A process for therapy of glomerular nephritis comprising the administration of a compound in accordance with any one of Claims 5, 8, 12 in a therapeutically effective dose to a patient requiring therapy for glomerular nephritis.

44. A process for therapy of tumor comprising the administration of a compound in accordance with any one of Claims 7, 10, 11, 14, 15, 16, 17, 19 in a therapeutically effective dose to a patient requiring therapy for tumor.

45. A process for therapy of leukaemia comprising the administration of a compound in accordance with any one of Claims 7, 10, 11, 14, 15, 16, 17, 19 in a therapeutically effective dose to a patient requiring therapy for leukaemia.

46. A process for therapy of rheumatoid arthritis comprising the administration of a compound in accordance with any one of Claims 7, 10, 11, 14, 15, 16, 17, 19 in a therapeutically effective dose to a patient requiring therapy for rheumatoid arthritis.

47. Use of the compound in accordance with any one of Claims 1-21 to produce a pharmacological composition.

48. Use of the compound in accordance with any one of Claims 7, 10, 11, 14, 15, 16, 17, 19 to produce an antitumor drug.

49. Use of the compound in accordance with any one of Claims 7, 10, 11, 14, 15, 16, 17, 19 to produce a rheumatoid arthritis therapeutic agent.

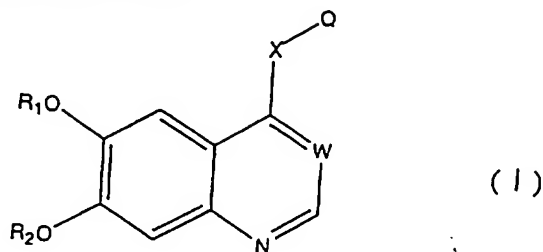
Rising Sun Communications Ltd. Terms and Conditions

Rising Sun Communications Ltd. shall not in any circumstances be liable or responsible for the accuracy or completeness of any translation unless such an undertaking has been given and authorised by Rising Sun Communications Ltd. in writing beforehand. More particularly, Rising Sun Communications Ltd. shall not in any circumstances be liable for any direct, indirect, consequential or financial loss or loss of profit resulting directly or indirectly from the use of any translation or consultation services by the customer.

Rising Sun Communications Ltd. retains the copyright to all of its' translation products unless expressly agreed in writing to the contrary. The original buyer is permitted to reproduce copies of a translation for their own corporate use at the site of purchase, however publication in written or electronic format for resale or other dissemination to a wider audience is strictly forbidden unless by prior written agreement.

Patent Claims

1. Quinoline derivatives and quinazoline derivative represented by the following formula (I) and pharmacologically permitted salts thereof



[wherein, R1 and R2 are independently H, 1-5C alkyl or R1 and R2 bond together and form C1-3 alkylene,

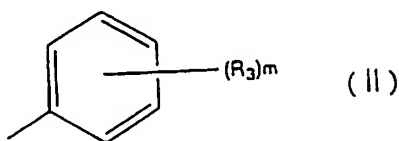
and W is CH or N,

wherein,

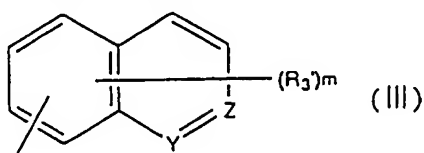
(I) when W is CH,

(a) X is O or S,

and Q is phenyl group represented by formula (II)

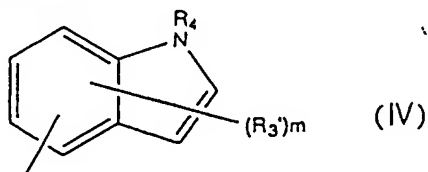


(wherein, m is 1, 2 or 3 and R3 is independently CN, OH, halogen, C1-5 alkyl, C1-4 alkoxy or C2-4 acyl), a group represented by formula (III)



(wherein, m has the same aforesaid meaning, R3' is independently OH, C1-5 alkyl, C1-4 alkoxy, and Y, Z are both or each independently N or CH)

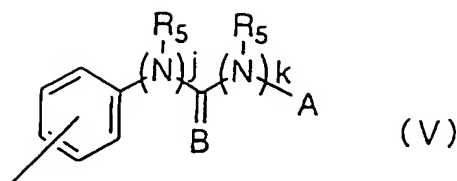
or a group represented by formula (IV)



(wherein, m and R3' have the same aforesaid meanings and R4 is H, C1-5 alkyl or C1-4C acyl),

(b) X is O, S or CH2,

and Q is formula (V)

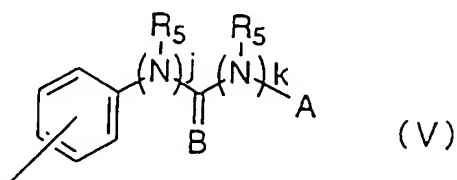


(wherein, j and k are independently 0 or 1, R₅ is independently H or C1-4 alkyl, A is C1-8 alkyl, C1-5 alkenyl, cyclic (C3-10) alkyl, C1-4 alkoxy, carbonyl, phenyl, naphthyl, furyl, thienyl, benzoyl, substituted benzoyl or C2-4C acyl, or 9- or 10-membered polycyclic heteroaryl group or 5- or 6-membered monocyclic heteroaryl group having 1 or 2 nitrogen atoms and also depending on the circumstances, optionally having one additional heteroatom selected from the nitrogen, oxygen and sulfur, wherein these alkyl groups, aryl groups or heteroaryl groups represented by A may have 1-5 substituents selected from the CN, NO₂, OH, NH₂, halogen, C1-5 alkyl, cyclic (C3-10) alkyl, C1-4 alkoxy, C1-4 alkoxy, carbonyl, C1-5 acyl, C1-5 acyloxy, C1-3 alkylene dihydroxy, C1-4 alkylamino, di-(C1-4 alkyl) amino, CO₂H, CONH₂, N-(C1-4 alkyl) amide, N,N-di-(C1-4 alkyl) amide, C2-4 alkylamide, trifluoromethyl, C1-4 alkylthio, phenyl, substituted phenyl, phenoxy, substituted phenoxy, phenylthio, substituted phenylthio, phenyl (C1-4 alkyl), substituted phenyl (C1-4 alkyl), pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, homopiperazinyl, morpholinyl, quinolyl, quinazolinyl, benzoyl, substituted benzoyl or C2-4 acyl, and B is O, S, NH, NCN, NR₆ or NOR₆ (wherein, R₆ is C1-5 alkyl)),

and

(2) when W is N,

X is O, S or CH₂, and Q is formula (V)



(wherein, j, k, R₅, A and B have the same aforesaid meanings)].

2. Quinoline derivatives and pharmacologically permitted salts thereof in accordance with Claim 1, wherein in formula (I), W is CH, X is O or S, and Q is represented by formula (II), formula (III) or formula (IV).

3. Quinoline derivatives and pharmacologically permitted salts thereof in accordance with Claim 1, wherein in formula (I), W is CH, X is O, and Q is represented by formula (II), formula (III) or formula (IV).

4. Quinoline derivatives, quinazoline derivatives and pharmacologically permitted salts thereof in accordance with Claim 1, wherein in formula (I), X is O, S or CH₂ and Q is represented by

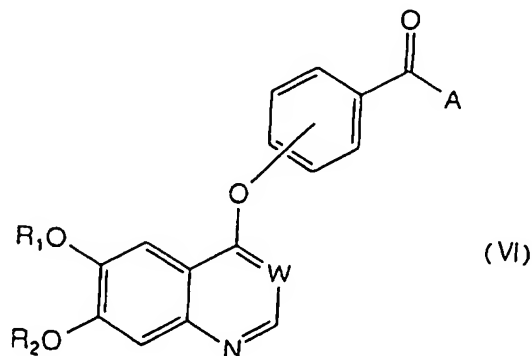
formula (V).

5. Quinoline derivatives, quinazoline derivatives and pharmacologically permitted salts thereof in accordance with Claim 1, wherein in formula (I), R1 and R2 are independently C1-5 alkyl, and Q is represented by formula (V) [in formula (V), j and k are 0, and B is O, S, NOR6 (wherein, R6 is C1-5 alkyl)].

6. Quinoline derivatives, quinazoline derivatives and pharmacologically permitted salts thereof in accordance with Claim 1, wherein in formula (I), R1 and R2 are independently C1-5 alkyl and Q is represented by formula (V) [in formula (V), j is 0 and k is 1, or j is 1 and k is 0, R5 is hydrogen or methyl, and B is O, S, NH, NCN, NR6 or NOR6 (wherein, R6 is C1-5 alkyl)].

7. Quinoline derivatives, quinazoline derivatives and pharmacologically permitted salts thereof in accordance with Claim 1, wherein in formula (I), R1 and R2 are independently C1-5 alkyl, and Q is represented by formula (V) [in formula (V), j and k are both 1, R5 is independently hydrogen or methyl, and B is O, S, NH, NCN, NR6 or NOR6 (wherein, R6 is C1-5 alkyl)].

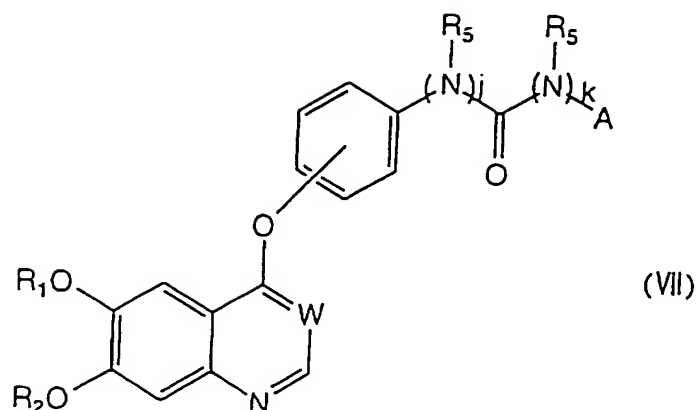
8. Quinoline derivatives and quinazoline derivative represented by formula (VI), and pharmacologically permitted salts thereof



(wherein, W is CH or N, R1 and R2 are independently C1-5 alkyl, and A is methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, isopentyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, phenyl, naphthyl, furyl, thienyl, pyridyl or pyrimidinyl, wherein these alkyl groups, aryl groups or heteroaryl groups represented by A may have 1-5 substituents selected from the fluoro, chloro, bromo, iodo, cyano, hydroxy, nitro, amino, methylamino, dimethylamino, diethylamino, dipropylamino, dibutyl amino, trifluoromethyl, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, s-butyl, t-butyl, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, morpholino, pyrrolidino, piperidino or butoxy).

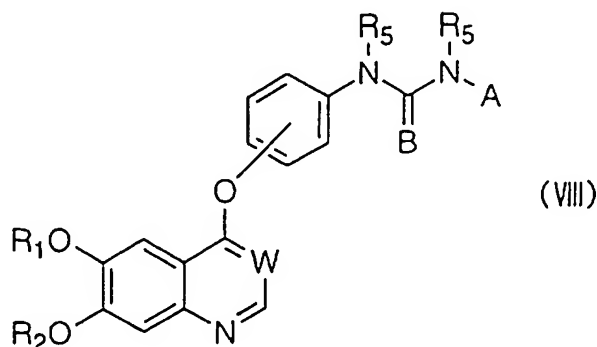
9. Quinoline derivatives and quinazoline derivative represented by formula (VII), and

pharmacologically permitted salts thereof



(wherein, W is CH or N, j is 0 and k is 1, or j is 1 and k is 0, R1 and R2 are independently C1-5 alkyl, R5 is hydrogen or methyl, and A is methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, isopentyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, phenyl, naphthyl, furyl, thienyl, pyridyl or pyrimidinyl, and these alkyl groups, aryl groups or heteroaryl groups represented by A may have 1-5 substituents selected from the fluoro, chloro, bromo, iodo, cyano, hydroxy, nitro, amino, methylamino, dimethylamino, diethylamino, dipropylamino, dibutyl amino, trifluoromethyl, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, s-butyl, t-butyl, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy or butoxy).

10. Quinoline derivatives and quinazoline derivative represented by formula (VIII), and pharmacologically permitted salts thereof

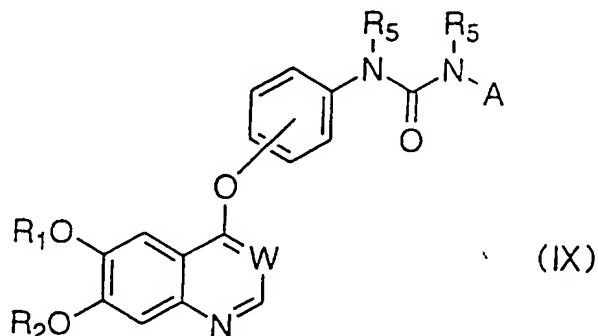


(wherein, W is CH or N, R1 or R2 is independently C1-5 alkyl, R5 is independently hydrogen or methyl, A is C1-6 alkyl, C1-4 alkenyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, C1-4 alkoxy carbonyl, phenyl, naphthyl, furyl, thienyl, benzoyl, acetyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, homopiperazinyl, morpholino, and these alkyl groups, aryl groups or heteroaryl groups represented by A may have 1-5 substituents selected from the halogen, cyano, CO₂H, CONH₂, hydroxy, nitro, amino, C1-4 alkylamino, di-(C1-4 alkyl) amino, C1-5C acyloxy, C1-5 acyl, C1-4 alkylthio, trifluoromethyl, C1-5 alkyl, C1-4 alkoxy, C1-4

©Rising Sun Communications Ltd. <http://www.risingsun.co.uk>

alkoxycarbonyl, N-(C1-4 alkyl) amide, N,N-di-(C1-4 alkyl) amide, C2-4 alkylamide, ethylenedioxy, phenyl, phenoxy, substituted phenyl, benzoyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, quinolyl or quinazolinyl, and B is O, S, NH, NCN, NR₆ or NOR₆ (wherein, R₆ is methyl)).

11. Quinoline derivatives and quinazoline derivative represented by formula (IX), and pharmacologically permitted salts thereof



(wherein, W is CH or N, R₁ and R₂ are independently C1-5 alkyl, R₅ is independently hydrogen or methyl, A is C1-6 alkyl, C1-4 alkenyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, C1-4 alkoxycarbonyl, phenyl, naphthyl, furyl, thienyl, benzoyl, acetyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, homopiperazinyl, morpholino, and these alkyl groups, aryl groups or heteroaryl groups represented by A may have 1-5 substituents selected from the halogen, cyano, CO₂H, CONH₂, hydroxy, nitro, amino, C1-4 alkylamino, di-(C1-4 alkyl) amino, C1-5 acyloxy, C1-5 acyl, C1-4 alkylthio, trifluoromethyl, C1-5 alkyl, C1-4 alkoxy, C1-4 alkoxycarbonyl, N-(C1-4 alkyl) amide, N,N-di-(C1-4 alkyl) amide, C2-4 alkylamide, ethylenedioxy, phenyl, phenoxy, substituted phenyl, benzoyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, quinolyl or quinazolinyl).

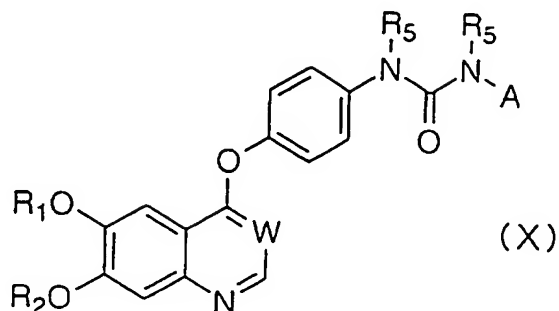
12. Quinoline derivatives in accordance with Claim 8 and pharmacologically permitted salts thereof, wherein in formula (VI), W is CH.

13. Quinoline derivatives in accordance with Claim 9 and pharmacologically permitted salts thereof, wherein in formula (VII), W is CH.

14. Quinoline derivatives in accordance with Claim 10 and pharmacologically permitted salts thereof, wherein in formula (VIII), W is CH.

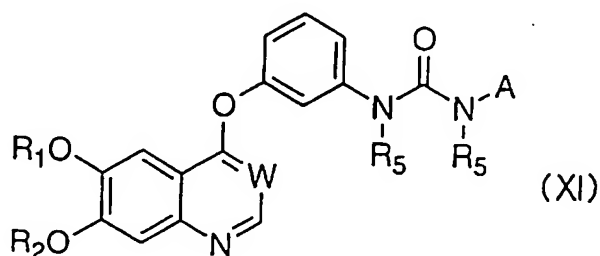
15. Quinoline derivatives in accordance with Claim 11 and pharmacologically permitted salts thereof, wherein in formula (IX), W is CH.

16. Quinoline derivatives and quinazoline derivative represented by formula (X), and pharmacologically permitted salts thereof



(wherein, W is CH or N, R₁ or R₂ are independently C1-5 alkyl, R₅ is independently hydrogen or methyl, and A is C1-5 alkyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, allyl, C1-4 alkoxy carbonyl, phenyl, naphthyl, benzoyl, and these alkyl groups or aryl groups represented by A may have 1-5 substituents selected from the OH, CO₂H, fluoro, chloro, bromo, iodo, nitro, amino, di-(C1-4 alkyl) amino, ethylenedioxy, acetoxy, methylthio, C1-4 alkoxy carbonyl, trifluoromethyl, C1-4 alkyl, C1-4 alkoxy, pyridyl or phenyl).

17. Quinoline derivatives and quinazoline derivative represented by formula (XI), and pharmacologically permitted salts thereof



(wherein, W is CH or N, R₁ or R₂ is independently C1-5 alkyl, R₅ is independently hydrogen or methyl, and A is C1-5 alkyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, allyl, C1-4 alkoxy carbonyl, phenyl, naphthyl, benzoyl, and these alkyl groups or aryl groups represented by A may have 1-5 substituents selected from the OH, CO₂H, fluoro, chloro, bromo, iodo, nitro, amino, di-(C1-4 alkyl) amino, ethylenedioxy, acetoxy, methylthio, C1-4 alkoxy carbonyl, trifluoromethyl, C1-4 alkyl, C1-4 alkoxy, pyridyl or phenyl).

18. Quinoline derivatives in accordance with Claim 1 and pharmacologically permitted salts thereof, wherein in formula (I), W is CH, X is O, R₁ and R₂ are both methyl, and Q is represented by in formula (V) [formula (V), j and k are independently 0 or 1, R₅ is hydrogen, A is C1-5 alkyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, allyl, C1-4 alkoxy carbonyl, phenyl, naphthyl,

benzoyl, and these alkyl groups, aryl groups or heteroaryl groups represented by A may have 1-5 substituents selected from the OH, CO₂H, fluoro, chloro, bromo, iodo, nitro, amino, di-(C1-4 alkyl) amino, ethylenedioxy, acetoxy, methylthio, C1-4 alkoxycarbonyl, trifluoromethyl, C1-4 alkyl, C1-4 alkoxy, pyridyl or phenyl, and B is O, S, NH, NCN, NR₆ or NOR₆ (wherein, R₆ is methyl).

19. A compound in accordance with Claim 16 and pharmacologically permitted salts thereof, wherein in formula (I), W is CH, R₁ and R₂ are both methyl and R₅ are both hydrogen.

20. A compound represented by formula (I) in accordance with Claim 1 and pharmacologically permitted salts thereof, selected from 6,7-dimethoxy-4-(2-methoxyphenoxy) quinoline, 6,7-dimethoxy-4-(3-methoxyphenoxy) quinoline, 6,7-dimethoxy-4-(4-methoxyphenoxy) quinoline, 4-(3-fluoro phenoxy)-6,7-dimethoxy quinoline, 4-(3-hydroxyphenoxy)-6,7-dimethoxy quinoline, 4-(4-bromo phenoxy)-6,7-dimethoxy quinoline, 4-(3,4-dimethoxy phenoxy)-6,7-dimethoxy quinoline, 6,7-dimethoxy-4-(1-naphthyloxy) quinoline, 6,7-dimethoxy-4-(2-naphthyloxy) quinoline, 6,7-dimethoxy-4-(5-methoxy-1-naphthyloxy) quinoline, 6,7-dimethoxy-4-(6-methoxy-2-naphthyloxy) quinoline, 6,7-dimethoxy-4-(7-methoxy-2-naphthyloxy) quinoline, 6,7-dimethoxy-4-(5-quinolyloxy) quinoline, 6,7-dimethoxy-4-(6-quinolyloxy) quinoline, 4-(4-indolyl oxy)-6,7-dimethoxy quinoline, 4-(5-indolyl oxy)-6,7-dimethoxy quinoline, 6,7-dimethoxy-4-(3-methoxyphenyl thio) quinoline and 6,7-dimethoxy-4-(4-methoxyphenyl thio) quinoline.

21. A compound represented by formula (I) in accordance with Claim 1 and pharmacologically permitted salts thereof, selected from the (4-n-butylphenyl) {4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl) oxy] phenyl} methanone, (4-t-butylphenyl) {4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl) oxy] phenyl} methanone, (4-trifluoromethylphenyl) {4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl) oxy] phenyl} methanone, (4-t-butylphenyl) {4-[(6,7-dimethoxy-4-quinazolinyl) oxy] phenyl} methanone, (4-t-butylphenyl) {4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl) methyl] phenyl} methanone, N-{4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl) oxy] phenyl}-cyclohexane carboxamide, N-{4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl) oxy] phenyl}-(4-nitrophenyl) carboxamide, N-{4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl) oxy] phenyl}-(N,N-dimethylaminophenyl) carboxamide, N-{4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl) oxy] phenyl}-(4-acetylphenyl) carboxamide, N-{4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl) oxy] phenyl}-(4-n-butylphenyl) carboxamide, N-{4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl) oxy] phenyl}-(4-butoxy phenyl) carboxamide, N-{4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl) oxy] phenyl}-(4-bromo phenyl) carboxamide, N-{4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl) oxy] phenyl}-cyclopentane carboxamide, N-(4-n-butylphenyl)-N'-{4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl) oxy] phenyl} urea, N-(4-t-butylphenyl)-N'-{4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl) oxy] phenyl} urea, N-(2-trifluoromethylphenyl)-N'-{4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl) oxy] phenyl} urea, N-(3-trifluoromethylphenyl)-N'-{4-[(6,7-dimethoxy-

4-quinolyl) oxy] phenyl) urea, N-(4-trifluoromethylphenyl)-N'-{4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl) oxy] phenyl) urea, N-(2-methoxyphenyl)-N'-{4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl) oxy] phenyl) urea, N-(3-methoxyphenyl)-N'-{4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl) oxy] phenyl) urea, N-(4-methoxyphenyl)-N'-{4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl) oxy] phenyl) urea, N-(2-fluorophenyl)-N'-{4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl) oxy] phenyl) urea, N-(3-fluorophenyl)-N'-{4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl) oxy] phenyl) urea, N-(4-fluorophenyl)-N'-{4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl) oxy] phenyl) urea, N-(4-acetylphenyl)-N'-{4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl) oxy] phenyl) urea, N-{4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl) oxy] phenyl)-N'-n-propyl urea, N-n-butyl-N'-{4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl) oxy] phenyl) urea, N-(2-fluorophenyl)-N'-{4-[(6,7-dimethoxy-4-quinazoliny) oxy] phenyl) urea, N-(2-methoxyphenyl)-N'-{4-[(6,7-dimethoxy-4-quinazoliny) oxy] phenyl) urea, N-(3-methoxyphenyl)-N'-{4-[(6,7-dimethoxy-4-quinazoliny) oxy] phenyl) urea, N-(4-methoxyphenyl)-N'-{4-[(6,7-dimethoxy-4-quinazoliny) oxy] phenyl) urea, N-n-butyl-N'-{4-[(6,7-dimethoxy-4-quinazoliny) oxy] phenyl) urea, {4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl) oxy] phenyl) [4-morpholino phenyl] methanone, {4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl) oxy] phenyl) [4-pyrrolidino phenyl] methanone, {4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl) oxy] phenyl) [4-piperidino phenyl] methanone, N-(2,4-dichlorophenyl)-N'-{4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl) oxy] phenyl) urea, N-(3,4-dichlorophenyl)-N'-{4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl) oxy] phenyl) urea, N-(3,5-dichlorophenyl)-N'-{4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl) oxy] phenyl) urea, N-(4-chloro-2-methylphenyl)-N'-{4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl) oxy] phenyl) urea, N-(3-amino-4-chlorophenyl)-N'-{4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl) oxy] phenyl) urea, N-{4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl) oxy] phenyl)-N'-(2-pyridylmethyl) urea, N-(3,4-difluorophenyl)-N'-{4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl) oxy] phenyl) urea, N-(2,4,5-trifluorophenyl)-N'-{4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl) oxy] phenyl) urea and N-(3-chlorophenyl)-N'-{4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl) oxy] phenyl) urea, N-(4-hydroxyphenyl)-N'-{4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl) oxy] phenyl) urea.

22. A pharmacological composition containing as effective ingredient at least one member selected from the group comprising compounds in accordance with any one of Claims 1-21 having platelet derived growth factor receptor autophosphorylation inhibitory action and pharmacologically permitted salts thereof.

23. A pharmacological composition which can be used in the therapy of tumor, containing as effective ingredient at least one member selected from the group comprising compounds in accordance with any one of Claims 1-21 and pharmacologically permitted salts thereof.

24. A pharmacological composition which can be used in therapy of psoriasis containing as effective ingredient at least one member selected from the group comprising compounds in accordance with any one of Claims 1-21 and pharmacologically permitted salts thereof.

25. A pharmacological composition which can be used in atherosclerosis therapy containing as effective ingredient at least one member selected from the group comprising compounds in accordance with any one of Claims 1-21 and pharmacologically permitted salts thereof.

26. A pharmacological composition which can be used in therapy of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty and by-pass plastic surgery, containing as effective ingredient at least one member selected from the group comprising compounds in accordance with any one of Claims 1-21 and pharmacologically permitted salts thereof.

27. A pharmacological composition which can be used in the therapy of glomerular nephritis containing as effective ingredient at least one member selected from the group comprising compounds in accordance with any of Claims 1-21 and pharmacologically permitted salts thereof.

28. A pharmacological composition which can be used in the therapy of organ fibrosis containing as effective ingredient at least one member selected from the group comprising compounds in accordance with any one of Claims 1-21 and pharmacologically permitted salts thereof.

29. A pharmacological composition which can be used in the therapy of leukaemia containing as effective ingredient at least one member selected from the group comprising compounds in accordance with any one of Claims 1-21 and pharmacologically permitted salts thereof.

30. A pharmacological composition which can be used in therapy of rheumatoid arthritis containing as effective ingredient at least one member selected from the group comprising compounds in accordance with any of Claims 1-21 and pharmacologically permitted salts thereof.

31. A pharmacological composition which can be used in the therapy of glomerular nephritis containing as effective ingredient at least one member selected from the group comprising compounds in accordance with any of Claims 5, 8 or 12 and pharmacologically permitted salts thereof.

32. A pharmacological composition which can be used in the therapy of tumors containing as effective ingredient at least one member selected from the group comprising compounds in accordance with any of Claims 7, 10, 11, 14, 15, 16, 17, 19 and pharmacologically permitted salts thereof.

33. A pharmacological composition which can be used in therapy of leukaemia containing as effective ingredient at least one member selected from the group comprising compounds in accordance with any of Claims 7, 10, 11, 14, 15, 16, 17, 19 and pharmacologically permitted

salts thereof.

34. A pharmacological composition which can be used in the therapy of rheumatoid arthritis containing as effective ingredient at least one member selected from the group comprising compounds in accordance with any of Claims 7, 10, 11, 14, 15, 16, 17, 19 and pharmacologically permitted salts thereof.

35. A process for therapy of abnormal tumor growth comprising the administration of a compound in accordance with any of Claims 1-21 in a therapeutically effective dose to a patient requiring therapy for abnormal tumor growth.

36. A process for therapy of psoriasis comprising the administration of a compound in accordance with any one of Claims 1-21 in a therapeutically effective dose to a patient requiring therapy for psoriasis.

37. A process for therapy of atherosclerosis comprising the administration of a compound in accordance with any one of Claims 1-21 in a therapeutically effective dose to a patient requiring therapy for atherosclerosis.

38. A process for therapy of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty and by-pass plastic surgery comprising the administration of a compound in accordance with any one of Claims 1-21 in a therapeutically effective dose to a patient requiring therapy for restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty and bypass plastic surgery.

39. A process for therapy of glomerular nephritis comprising the administration of a compound in accordance with any one of Claims 1-21 in a therapeutically effective dose to a patient requiring therapy for glomerular nephritis.

40. A process for therapy of organ fibrosis comprising the administration of a compound in accordance with any one of Claims 1-21 in a therapeutically effective dose to a patient requiring therapy for organ fibrosis.

41. A process for therapy of leukaemia comprising the administration of a compound in accordance with any one of Claims 1-21 in a therapeutically effective dose to a patient requiring therapy for leukaemia.

42. A process for therapy of rheumatoid arthritis comprising the administration of a compound in accordance with any one of Claims 1-21 in a therapeutically effective dose to a patient

requiring therapy for rheumatoid arthritis.

43. A process for therapy of glomerular nephritis comprising the administration of a compound in accordance with any one of Claims 5, 8, 12 in a therapeutically effective dose to a patient requiring therapy for glomerular nephritis.

44. A process for therapy of tumor comprising the administration of a compound in accordance with any one of Claims 7, 10, 11, 14, 15, 16, 17, 19 in a therapeutically effective dose to a patient requiring therapy for tumor.

45. A process for therapy of leukaemia comprising the administration of a compound in accordance with any one of Claims 7, 10, 11, 14, 15, 16, 17, 19 in a therapeutically effective dose to a patient requiring therapy for leukaemia.

46. A process for therapy of rheumatoid arthritis comprising the administration of a compound in accordance with any one of Claims 7, 10, 11, 14, 15, 16, 17, 19 in a therapeutically effective dose to a patient requiring therapy for rheumatoid arthritis.

47. Use of the compound in accordance with any one of Claims 1-21 to produce a pharmacological composition.

48. Use of the compound in accordance with any one of Claims 7, 10, 11, 14, 15, 16, 17, 19 to produce an antitumor drug.

49. Use of the compound in accordance with any one of Claims 7, 10, 11, 14, 15, 16, 17, 19 to produce a rheumatoid arthritis therapeutic agent.

Rising Sun Communications Ltd. Terms and Conditions

Rising Sun Communications Ltd. shall not in any circumstances be liable or responsible for the accuracy or completeness of any translation unless such an undertaking has been given and authorised by Rising Sun Communications Ltd. in writing beforehand. More particularly, Rising Sun Communications Ltd. shall not in any circumstances be liable for any direct, indirect, consequential or financial loss or loss of profit resulting directly or indirectly from the use of any translation or consultation services by the customer.

Rising Sun Communications Ltd. retains the copyright to all of its' translation products unless expressly agreed in writing to the contrary. The original buyer is permitted to reproduce copies of a translation for their own corporate use at the site of purchase, however publication in written or electronic format for resale or other dissemination to a wider audience is strictly forbidden unless by prior written agreement.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.